

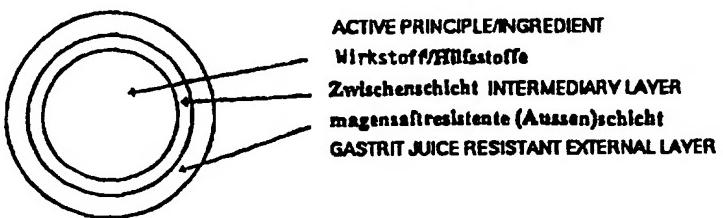


|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :<br><br>A61K 9/16, 9/50, 9/28  |  | A3   | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/00115<br><br>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Januar 1998 (08.01.98) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/03388   |  | (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). |  |
| (22) Internationales Anmeldedatum: 27. Juni 1997 (27.06.97)   |  |  |  |
| (30) Prioritätsdaten:<br>196 26 045.0 28. Juni 1996 (28.06.96) DE   |  |  |  |
| (71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): KLINGE PHARMA GMBH [DE/DE]; Berg-am-Laim-Strasse 129, D-81673 München (DE).   |  |  |  |
| (72) Erfinder; und  |  | Veröffentlicht   |  |
| (75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): HEESE, Gerd-Ulfert [DE/DE]; Heilwigstrasse 2, D-81825 München (DE). JÜNGER, Herbert [DE/DE]; Langwiederstrasse 84, D-85221 Dachau (DE). LAICHER, Armin [DE/DE]; Edelweissstrasse 3, D-81541 München (DE). LORCK, Claudio [DE/DE]; Waterloostrasse 70, D-81476 München (DE). PROFITLICH, Thomas [DE/DE]; Wernerstrasse 6, D-81929 München (DE). WEISS, Gerd [DE/DE]; Wolfgangstrasse 9, D-81667 München (DE). WOLFEGG, Peter [DE/DE]; Bucherstrasse 21, D-85614 Kirchseeon (DE). |  | <i>Mit internationalem Recherchenbericht.<br/>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>  |  |
| (74) Anwälte: KOLB, Helga usw.; Hoffmann . Eitle, Arabellas-trasse 4, D-81925 München (DE).   |  | (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe-richts: 26. Februar 1998 (26.02.98)   |  |

(54) Title: STABLE DRUG FORM FOR ORAL ADMINISTRATION AND PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF

(54) Bezeichnung: STABILE ARZNEIFORM ZUR ORALEN VERABREICHUNG UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

## Schematischer Schichtaufbau gemäß der Erfindung

FIGURE SHOWING THE STRUCTURE OF LAYERS  
ACCORDING TO THE INVENTION

## (57) Abstract

The invention relates to a stable drug form which is for oral administration and comprises: (a) a core comprising one or more active ingredients which are not to be released until after they have passed through the stomach, together with conventional pharmaceutical adjuvants, (b) an intermediate layer applied to the core, and (c) an external layer which is resistant to gastric juice. The intermediate layer in (b) is in the form of a reactive layer comprising a polymeric layered material which is partly neutralised with alkalis, is resistant to gastric juice and has cation-exchanger capacity. A process for the preparation of the stable drug form is also disclosed.

### (57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine stabile Arzneiform zur oralen Verabreichung, welche (a) einen Kern, der einen oder mehrere Wirkstoffe, die nicht bereits im Magen freigesetzt werden sollen, zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen enthält, (b) eine auf den Kern aufgebrachte Zwischenschicht, und (c) eine magensaftresistente Außenschicht umfaßt. Die Zwischenschicht in (b) ist als reaktive Schicht ausgebildet, in der ein mit Alkalien teilneutralisiertes magensaftresistentes Polymer-Schichtmaterial mit Kationenaustauscherkapazität vorliegt. Ferner wird ein Verfahren zur Herstellung der stabilen Arzneiform offenbart.

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

|    |                              |    |                                   |    |   |    |                                |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien                     | ES | Spanien                           | LS | Lesotho   | SI | Slowenien                      |
| AM | Armenien                     | FI | Finnland                          | LT | Litauen   | SK | Slowakei                       |
| AT | Österreich                   | FR | Frankreich                        | LU | Luxemburg                                       | SN | Senegal                        |
| AU | Australien                   | GA | Gabun                             | LV | Lettland  | SZ | Swasiland                      |
| AZ | Aserbaidschan                | GB | Vereinigtes Königreich            | MC | Monaco  | TD | Tschad                         |
| BA | Bosnien-Herzegowina          | GE | Georgien                          | MD | Republik Moldau                                 | TG | Togo                           |
| BB | Barbados                     | GH | Ghana                             | MG | Madagaskar                                      | TJ | Tadschikistan                  |
| BE | Belgien                      | GN | Guinea                            | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan                   |
| BF | Burkina Faso                 | GR | Griechenland                      | ML | Mali  | TR | Türkei                         |
| BG | Bulgarien                    | HU | Ungarn                            | MN | Mongolei  | TT | Trinidad und Tobago            |
| BJ | Benin                        | IE | Irland                            | MR | Mauritanien                                     | UA | Ukraine                        |
| BR | Brasilien                    | IL | Israel                            | MW | Malawi  | UG | Uganda                         |
| BY | Belarus                      | IS | Island                            | MX | Mexiko  | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada                       | IT | Italien                           | NE | Niger   | UZ | Usbekistan                     |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan                             | NL | Niederlande                                     | VN | Vietnam                        |
| CG | Kongo                        | KE | Kenia                             | NO | Norwegen  | YU | Jugoslawien                    |
| CH | Schweiz                      | KG | Kirgisistan                       | NZ | Neuseeland                                      | ZW | Zimbabwe                       |
| CI | Côte d'Ivoire                | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen   |    |                                |
| CM | Kamerun                      |    |                                   | PT | Portugal  |    |                                |
| CN | China                        | KR | Republik Korea                    | RO | Rumänien  |    |                                |
| CU | Kuba                         | KZ | Kasachstan                        | RU | Russische Föderation                            |    |                                |
| CZ | Tschechische Republik        | LC | St. Lucia                         | SD | Sudan   |    |                                |
| DE | Deutschland                  | LJ | Liechtenstein                     | SE | Schweden  |    |                                |
| DK | Dänemark                     | LK | Sri Lanka                         | SG | Singapur  |    |                                |
| EE | Estland                      | LR | Liberia                           |    |   |    |                                |

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 6 A61K9/16 A61K9/50 A61K9/28

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                    | Relevant to claim No. |
|----------|---|-----------------------|
| X        | US 5 225 202 A (HODGES GARRY R ET AL) 6 July 1993<br>see page 2, line 35 - line 56<br>see column 6; example 1<br>---  | 1-28                  |
| A        | EP 0 366 621 A (ANGELI INST SPA) 2 May 1990<br>see page 4 - page 5; example 1<br>---                                  | 1-21                  |
| A        | EP 0 348 808 A (KLINGE CO CHEM PHARM FAB) 3 January 1990<br>cited in the application<br>see page 11; example 1<br>--- | 1-28                  |
| A        | EP 0 063 014 A (SANKYO CO) 20 October 1982<br>see page 10 - page 12; example 1<br>---                                 | 1-28                  |
|          |   | -/-                   |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search report

19 December 1997

15/01/1998

Name and mailing address of the ISA  
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|----------|---|-----------------------|
| X        | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 98, no. 14,<br>4 April 1983<br>Columbus, Ohio, US;<br>abstract no. 113741, "Enteric coating<br>materials containing partially neutralized<br>hydroxypropyl methylcellulose phthalate"<br>XP002050634<br>see abstract                 | 1-28                  |
| X        | & DATABASE WPI<br>Section Ch, Week 8307<br>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br>Class A96, AN 83-16548K<br>& JP 58 004 730 (SHIN ETSU CHEM CO LTD),<br>11 January 1983<br>see abstract   | 1-28                  |
| X        | LEHMANN K. ET AL: "Film coatings based on<br>aqueous polymethacrylate dispersions for<br>sustained release in the intestinal tract"<br>DRUGS MADE GER.,<br>vol. 37, no. 1, 1994, DARMSTADT,<br>pages 19-21, XP002050633<br>see page 20, paragraph 3.<br>----- | 1-28                  |

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s)   | Publication date   |
|--|------------------|---|--|
| US 5225202 A                           | 06-07-93         | NONE  |  |
| EP 0366621 A                           | 02-05-90         | AU 641128 B<br>AU 4425789 A<br>DK 50191 A<br>WO 9004386 A<br>JP 4501411 T<br>US 5171580 A                                     | 16-09-93<br>14-05-90<br>20-03-91<br>03-05-90<br>12-03-92<br>15-12-92                         |
| EP 0348808 A                           | 03-01-90         | DE 3822095 A<br>CA 1339072 A<br>DE 58906926 D<br>ES 2061799 T<br>JP 1981291 C<br>JP 2056418 A<br>JP 7002635 B<br>US 4980170 A | 04-01-90<br>29-07-97<br>24-03-94<br>16-12-94<br>25-10-95<br>26-02-90<br>18-01-95<br>25-12-90 |
| EP 0063014 A                           | 20-10-82         | JP 1501607 C<br>JP 57171428 A<br>JP 63040131 B<br>US 4533562 A  | 28-06-89<br>22-10-82<br>09-08-88<br>06-08-85   |

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes  
 IPK 6 A61K9/16 A61K9/50 A61K9/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprustoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprustoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                              | Betr. Anspruch Nr. |
|-----------|---|--------------------|
| X         | US 5 225 202 A (HODGES GARRY R ET AL)<br>6.Juli 1993<br>siehe Seite 2, Zeile 35 - Zeile 56<br>siehe Spalte 6; Beispiel 1<br>--- | 1-28               |
| A         | EP 0 366 621 A (ANGELI INST SPA) 2.Mai 1990<br>siehe Seite 4 - Seite 5; Beispiel 1<br>---                                       | 1-21               |
| A         | EP 0 348 808 A (KLINGE CO CHEM PHARM FAB)<br>3.Januar 1990<br>in der Anmeldung erwähnt<br>siehe Seite 11; Beispiel 1<br>---     | 1-28               |
| A         | EP 0 063 014 A (SANKYO CO) 20.Oktober 1982<br>siehe Seite 10 - Seite 12; Beispiel 1<br>---                                      | 1-28               |
|           |   | -/-                |

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- ° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

19.Dezember 1997

15/01/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Boulois, D

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
|-----------|--|--------------------|
| X         | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 98, no. 14,<br>4.April 1983<br>Columbus, Ohio, US;<br>abstract no. 113741, "Enteric coating<br>materials containing partially neutralized<br>hydroxypropyl methylcellulose phthalate"<br>XP002050634<br>siehe Zusammenfassung<br>& DATABASE WPI | 1-28               |
| X         | Section Ch, Week 8307<br>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br>Class A96, AN 83-16548k<br>& JP 58 004 730 (SHIN ETSU CHEM CO LTD),<br>11.Januar 1983<br>siehe Zusammenfassung<br>----  | 1-28               |
| X         | LEHMANN K. ET AL: "Film coatings based on<br>aqueous polymethacrylate dispersions for<br>sustained release in the intestinal tract"<br>DRUGS MADE GER.,<br>Bd. 37, Nr. 1, 1994, DARMSTADT,<br>Seiten 19-21, XP002050633<br>siehe Seite 20, Absatz 3.<br>-----            | 1-28               |

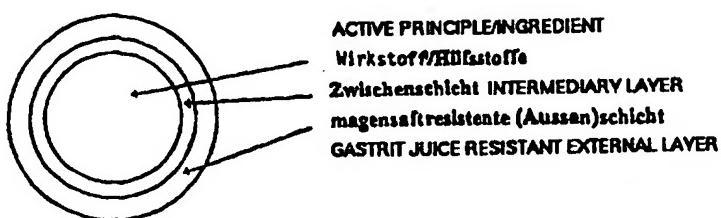
| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie   | Datum der<br>Veröffentlichung  |
|--|-------------------------------|---|--|
| US 5225202 A                                       | 06-07-93                      | KEINE   |  |
| EP 0366621 A                                       | 02-05-90                      | AU 641128 B<br>AU 4425789 A<br>DK 50191 A<br>WO 9004386 A<br>JP 4501411 T<br>US 5171580 A                                     | 16-09-93<br>14-05-90<br>20-03-91<br>03-05-90<br>12-03-92<br>15-12-92                         |
| EP 0348808 A                                       | 03-01-90                      | DE 3822095 A<br>CA 1339072 A<br>DE 58906926 D<br>ES 2061799 T<br>JP 1981291 C<br>JP 2056418 A<br>JP 7002635 B<br>US 4980170 A | 04-01-90<br>29-07-97<br>24-03-94<br>16-12-94<br>25-10-95<br>26-02-90<br>18-01-95<br>25-12-90 |
| EP 0063014 A                                       | 20-10-82                      | JP 1501607 C<br>JP 57171428 A<br>JP 63040131 B<br>US 4533562 A  | 28-06-89<br>22-10-82<br>09-08-88<br>06-08-85   |

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :<br><br>A61K 9/16, 9/50  |  | A2   | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/00115<br><br>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Januar 1998 (08.01.98) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/03388<br><br>(22) Internationales Anmeldedatum: 27. Juni 1997 (27.06.97)  |  | (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). |  |
| (30) Prioritätsdaten:<br>196 26 045.0 28. Juni 1996 (28.06.96) DE   |  | Veröffentlicht<br>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.   |  |
| (71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): KLINGE PHARMA GMBH [DE/DE]; Berg-am-Laim-Strasse 129, D-81673 München (DE).   |  |  |  |
| (72) Erfinder; und<br>(75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): HEESE, Gerd-Ulfert [DE/DE]; Heilwigstrasse 2, D-81825 München (DE). JÜNGER, Herbert [DE/DE]; Langwiederstrasse 84, D-85221 Dachau (DE). LAICHER, Armin [DE/DE]; Edelweissstrasse 3, D-81541 München (DE). LORCK, Claudio [DE/DE]; Waterloostrasse 70, D-81476 München (DE). PROFITLICH, Thomas [DE/DE]; Wernerstrasse 6, D-81929 München (DE). WEISS, Gerd [DE/DE]; Wolfgangstrasse 9, D-81667 München (DE). WOLFEGG, Peter [DE/DE]; Bucherstrasse 21, D-85614 Kirchseeon (DE). |  |  |  |
| (74) Anwälte: KOLB, Helga usw.; Hoffmann . Eitie, Arabellas-trasse 4, D-81925 München (DE).   |  |  |  |

(54) Title: STABLE DRUG FORM FOR ORAL ADMINISTRATION AND PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF

(54) Bezeichnung: STABILE ARZNEIFORM ZUR ORALEN VERABREICHUNG UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

## Schematischer Schichtaufbau gemäß der Erfindung

FIGURE SHOWING THE STRUCTURE OF LAYERS  
ACCORDING TO THE INVENTION

## (57) Abstract

The invention relates to a stable drug form which is for oral administration and comprises: (a) a core comprising one or more active ingredients which are not to be released until after they have passed through the stomach, together with conventional pharmaceutical adjuvants, (b) an intermediate layer applied to the core, and (c) an external layer which is resistant to gastric juice. The intermediate layer in (b) is in the form of a reactive layer comprising a polymeric layered material which is partly neutralised with alkalis, is resistant to gastric juice and has cation-exchanger capacity. A process for the preparation of the stable drug form is also disclosed.

**(57) Zusammenfassung**

Die Erfindung betrifft eine stabile Arzneiform zur oralen Verabreichung, welche (a) einen Kern, der einen oder mehrere Wirkstoffe, die nicht bereits im Magen freigesetzt werden sollen, zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen enthält, (b) eine auf den Kern aufgebrachte Zwischenschicht, und (c) eine magensaftresistente Außenschicht umfaßt. Die Zwischenschicht in (b) ist als reaktive Schicht ausgebildet, in der ein mit Alkalien teilneutralisiertes magensaftresistentes Polymer-Schichtmaterial mit Kationenaustauscherkapazität vorliegt. Ferner wird ein Verfahren zur Herstellung der stabilen Arzneiform offenbart.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

|    |                              |    |                                   |    |   |    |                                |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien                     | ES | Spanien                           | LS | Lesotho   | SI | Slowenien                      |
| AM | Armenien                     | FI | Finnland                          | LT | Litauen   | SK | Slowakei                       |
| AT | Österreich                   | FR | Frankreich                        | LU | Luxemburg                                       | SN | Senegal                        |
| AU | Australien                   | GA | Gabun                             | LV | Lettland  | SZ | Swasiland                      |
| AZ | Aserbaidschan                | GB | Vereinigtes Königreich            | MC | Monaco  | TD | Tschad                         |
| BA | Bosnien-Herzegowina          | GE | Georgien                          | MD | Republik Moldau                                 | TG | Togo                           |
| BB | Barbados                     | GH | Ghana                             | MG | Madagaskar                                      | TJ | Tadschikistan                  |
| BE | Belgien                      | GN | Guinea                            | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan                   |
| BF | Burkina Faso                 | GR | Griechenland                      | ML | Mali  | TR | Türkei                         |
| BG | Bulgarien                    | HU | Ungarn                            | MN | Mongolei  | TT | Trinidad und Tobago            |
| BJ | Benin                        | IE | Irland                            | MR | Mauretanien                                     | UA | Ukraine                        |
| BR | Brasilien                    | IL | Israel                            | MW | Malawi  | UG | Uganda                         |
| BY | Belarus                      | IS | Island                            | MX | Mexiko  | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada                       | IT | Italien                           | NE | Niger   | UZ | Usbekistan                     |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan                             | NL | Niederlande                                     | VN | Vietnam                        |
| CG | Kongo                        | KE | Kenia                             | NO | Norwegen  | YU | Jugoslawien                    |
| CH | Schweiz                      | KG | Kirgisistan                       | NZ | Neuseeland                                      | ZW | Zimbabwe                       |
| CI | Côte d'Ivoire                | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen   |    |                                |
| CM | Kamerun                      | KR | Republik Korea                    | PT | Portugal  |    |                                |
| CN | China                        | KZ | Kasachstan                        | RO | Rumänien  |    |                                |
| CU | Kuba                         | LC | St. Lucia                         | RU | Russische Föderation                            |    |                                |
| CZ | Tschechische Republik        | LI | Liechtenstein                     | SD | Sudan   |    |                                |
| DE | Deutschland                  | LK | Sri Lanka                         | SE | Schweden  |    |                                |
| DK | Dänemark                     | LR | Liberia                           | SG | Singapur  |    |                                |

**Stabile Arzneiform zur oralen Verabreichung  
und Verfahren zu ihrer Herstellung**

Die vorliegende Erfindung offenbart eine stabile Arzneiform zur oralen Verabreichung, welche einen oder mehrere Wirkstoffe, die nicht bereits im Magen freigesetzt werden sollen, enthält, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Verabreichung eines Arzneimittels per os ist besonders bequem, da sie ohne Aufwand und unangenehmen Begleiterscheinungen vom Patienten selbst praktisch überall und zu jeder Zeit durchgeführt werden kann. Der orale Verabreichungsweg bringt es zwangsläufig mit sich, daß das Arzneimittel zunächst in den Magen gelangt. In vielen Fällen ist es jedoch wünschenswert oder sogar erforderlich, daß der Wirkstoff nicht bereits im Magen freigesetzt wird. So zeigen z.B. saure Verbindungen wie Acetylsalicylsäure und Diclofenac (*o*-(2,6-Dichloranilino)phenylessigsäure) insbesondere bei längerer Anwendung die Magenschleimhaut reizende oder schädigende Nebenwirkungen.

Andere pharmazeutisch bedeutsame Wirkstoffe sind extrem säureempfindlich und degradieren unter sauren Bedingungen, wie sie beispielsweise im Magen vorherrschen, sehr schnell zu unwirksamen Verbindungen, die keine pharmakologische Wirkung mehr entfalten können. Hierzu zählen insbesondere die als H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase-Hemmer zur Ulcusbehandlung eingesetzten Benzimidazolderivate Omeprazol (5-Methoxy-2-((4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl)sulfinyl)-1H-benzimidazol), Lansoprazol (2-(((3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl)methyl)sulfinyl)-1H-benzimidazol) und Pantoprazol (5-Difluormethoxy-2-((3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl)-1H-benzimidazol), die als potente Inhibitoren bei der Sekretion von Magensäure fungieren. Omeprazol hat sich in der Therapie von Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi, Refluxösophagitis und Zollinger-Ellision-Syndrom bewährt. Dabei kommen parenterale und feste perorale Arzneimittel zur Anwendung. In wässriger Lösung hat Omeprazol beispielsweise bei pH-Werten von unter 4

eine Halbwertszeit von weniger als 10 Minuten. Feste perorale Arzneimittel (Tabletten, Pellets, Granulate) von Omeprazol und Derivaten müssen deshalb vollständig gegen den Magensaft geschützt werden.

Die Resorption der Wirkstoffe erfolgt meist im oberen Duodenum, wobei viele dieser Wirkstoffe, insbesondere Omeprazol und andere Benzimidazolderivate einen ausgeprägten First-Pass-Effekt zeigen. Es muß daher eine möglichst rasche und vollständige Freisetzung des Wirkstoffes aus der Arzneiform nach Passage des Pylorus sichergestellt werden, um ausreichend hohe Bioverfügbarkeit zu gewährleisten.

Der Wirkstoff wird hierzu mit einem Überzug aus enterischen, d.h. magensaftresistenten Materialien versehen, der einerseits im sauren Milieu des Magens (ca. pH 1 bis 3) unlöslich ist, sich aber andererseits im schwach sauren bis schwach alkalischen Bereich des Duodenums (pH > 5,5) auflöst. Bekannt ist, die extrem säureempfindliche Wirksubstanz Omeprazol in den Kern einer Pelletformulierung einzubringen, auf welcher eine oder mehrere Überzugsschichten vorgesehen sind.

Als Schichtmaterial wird häufig Eudragit® L100 oder L100-55 benutzt. Eudragit® L100 ist ein Copolymer aus Methacrylsäure und Methylmethacrylat in einem bestimmten Verhältnis und ist in saurem Milieu, z.B. im Magen, unlöslich und bildet somit eine weitgehend undurchlässige Schutzschicht aus. Eudragit® L100-55 ist ein Copolymer aus Methacrylsäure und Ethylacrylat, wobei das Verhältnis der Monomeren so ausgewählt ist, daß es bei einem pH < 5,5 unlöslich, bei einem pH darüber aber löslich ist. Der Grund dafür liegt im wesentlichen darin, daß die Carboxylseitengruppen des Polymers im sauren Milieu protoniert vorliegen, und das Polymer damit insgesamt ungeladen ist. Im schwach sauren, neutralen bzw. basischen Milieu, z.B. im Darmbereich, deprotonieren die Carboxylgruppen, wodurch das Polymer negative Ladungen erhält. Es wird wasserlöslich, wobei der Wirkstoff freigesetzt wird.

Eudragit kann jedoch beispielsweise bei säurelabilen Wirkstoffen nicht direkt auf den wirkstoffhaltigen Kern aufgebracht werden, da die Carboxylgruppen in der Überzugsschicht den Wirkstoff degradieren, was Probleme bei der Herstellung und bei der Lagerung der Arzneiform mit sich bringt. Schon geringe Mengen an Degradationsprodukten führen zu deutlichen Farbveränderungen und damit Qualitätseinbußen, die unter Umständen keine Verabreichung am Patienten mehr erlauben. Die Lagerungsprobleme werden verschärft, wenn durch Haarrisse und andere Defekte in der Überzugsschicht Feuchtigkeit in den wirkstoffhaltigen Kern eindringt.

Für den Schutz fester peroraler Arzneimittel, die nicht bereits im Magen freigesetzt werden sollen, vor ungünstigen Lagerungsbedingungen und bei der oralen Einnahme vor dem Magensaft eignen sich magensaftresistente Überzüge aus den obengenannten Polymeren, die durch eine inerte Isolierschicht vom wirkstoffhaltigen Kern getrennt werden. Darüber hinaus hat es sich als sinnvoll erwiesen, den wirkstoffhaltigen Kern durch Zusatz einer alkalisch reagierenden Substanz zu stabilisieren. Andererseits muß eine ausreichend schnelle Freisetzung im Darm sichergestellt sein.

#### Stand der Technik

DE 1 204 363 beschreibt eine Arzneiform bestehend aus einem Kern mit drei darauf aufgebrachten, unterschiedlichen Schichten. Die erste (innerste) Schicht ist im Magen löslich, im Darm aber unlöslich. Die zweite Schutzschicht ist wasserlöslich (unabhängig vom pH-Wert) und die dritte (äußere) Schutzschicht ist ein magensaftresistenter Überzug. Für Omeprazol ist diese Formulierung jedoch nicht geeignet, weil sie sich nur langsam im Darm auflöst. Eine schnelle Auflösung im Darm ist jedoch für die angestrebte Bioverfügbarkeit wesentlich.

EP 0 247 983 offenbart ein pharmazeutisches Mittel zur oralen Verabreichung, das Omeprazol als wirksamen Bestandteil umfaßt.

Das Kernmaterial enthält Omeprazol zusammen mit einer alkalisch reagierenden Verbindung oder einem Omeprazol-Salz, gegebenenfalls zusammen mit einem alkalisch reagierenden Hilfsstoff. Zwischenschichten, die eine Trennschicht zwischen dem alkalisch reagierenden Kern und einer äußeren Schicht aus einem magensaftresistenten Überzug bilden, umfassen wasserlösliche oder darin rasch zerfallende Tablettenträgermittel oder polymere, wasserlösliche, filmbildende Substanzgemische, die gegebenenfalls puffernde, alkalische Verbindungen enthalten und von außen eindringende Protonen abfangen sollen. Abgesehen von seiner Wasserlöslichkeit ist das Schichtmaterial chemisch und physikalisch inert.

Allerdings kann bei Verwendung einer alkalisch puffernden Substanz, wie z.B. Natriumacetat, diese in der Zwischenschicht frei diffundieren und in die äußere magensaftresistente Schicht eindringen. Die damit einhergehende Erhöhung des pH-Wertes kann das Vordringen von Feuchtigkeit durch die enterische Schicht aufgrund der zunehmenden Löslichkeit begünstigen. Dies bedeutet, daß bei Eindringen höherer Konzentrationen von Protonen die Gefahr besteht, daß diese in den Kern gelangen, und dort den Wirkstoff zerstören. Letzteres kann insbesondere dann leicht eintreten, wenn die äußere magensaftresistente Schicht aufgrund von Imperfektionen, wie sie sich bei der Herstellung ergeben können, physikalischer Belastung oder durch Alterungserscheinungen bei der Lagerung Risse und Sprünge aufweist.

EP 0 519 144 beschreibt Omeprazol-Pellets bestehend aus einem inerten Pelletkern, der mit dem mikronisierten Wirkstoff beschichtet ist und anschließend mit einer magensaftresistenten Schicht überzogen wird. Zur Beschichtung des Kerns mit Omeprazol werden folgende Hilfstoffe, dispergiert in Wasser, eingesetzt: Hydroxymethylcellulose (HMC), wasserfreie Lactose, L-Hydroxypropylcellulose (L-HPC), Natriumlaurylsulfat, Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat. Als magensaftresistenter Überzug wird

Hydroxypropylmethylcellulose-phthalat (HPMCP) verwendet. Bei dieser Vorgehensweise ist eine mögliche Reaktion des Omeprazol mit dem Polymer nicht ausgeschlossen, was insbesondere zu einer verschlechterten Lagerungsstabilität führen kann.

EP 0 496 437 umfaßt Pelletkerne bzw. Tabletten, die Omeprazol oder ein Alkalosalz von Omeprazol zusammen mit einer alkalisch reagierenden Verbindung (Puffer) enthalten und mit einer Schicht wasserlöslicher, filmbildender Hilfstoffe, die bevorzugt alkalisch reagieren (Puffer), sowie mit einem magensaftresistenten äußeren Film überzogen sind.

EP 0 239 200 verwendet basische Magnesiumsalze und/oder basische Calciumsalze zur Stabilisierung von Benzimidazol-Derivaten mit Omeprazol als einen typischen Verteter.

Es wurden demnach zahlreiche Bemühungen zur Herstellung von derartigen Arzneiformen unternommen, die die Verfärbung des Wirkstoffes verhindern, den chemischen Abbau des Wirkstoffes weitgehend reduzieren, die Freisetzung und Degradation des Wirkstoffes im sauren Magensaft unterbinden, aber gleichzeitig im Milieu des Dünndarms den Wirkstoff möglichst rasch freigeben sollen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine zur oralen Verabreichung geeignete, gegenüber dem Stand der Technik verbesserte Arzneiform zur Verfügung zu stellen, die einen oder mehrere Wirkstoffe enthält, die nicht bereits im Magen freigesetzt werden sollen, und die bei ausgedehnter Lagerung und unter chemisch-physikalischer Belastung eine ausgezeichnete Stabilität besitzt. Insbesondere soll mit der erfindungsgemäßen Arzneiform das Eindringen von saurem Magensaft an Sprüngen, Rissen, Kanten oder jeglichen anderen Imperfektionen der Überzugsschicht in die Kernschicht vermieden und dadurch ein Abbau von säurelabilen Wirkstoffen verhindert werden.

Die erfindungsgemäße Arzneiform gewährleistet eine sehr hohe Arzneimittelsicherheit, die vor allem auch dann gegeben sein soll, wenn sich im Verlauf des Herstellungsverfahrens der Arzneiform sowie bei der Handhabung derselben bzw. deren Verpackungsform durch den Patienten ungünstige Bedingungen ergeben.

Gleichzeitig ist es erforderlich, daß die Arzneiform nach Passage durch den Magen den Wirkstoff im Dünndarm rasch freisetzt. Ferner soll der Arzneiaufbau das Auftreten von Verfärbungen des Wirkstoffes verhindern.

Die vorstehende Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch eine stabile Arzneiform zur oralen Verabreichung, welche

- (a) einen Kern, der den einen oder mehrere Wirkstoffe, die nicht bereits im Magen freigesetzt werden sollen, zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen enthält,
- (b) eine auf den Kern aufgebrachte Zwischenschicht, und
- (c) eine magensaftresistente Außenschicht umfaßt, und die sich dadurch auszeichnet, daß in (b) eine reaktive Zwischenschicht aus einem mit Alkalien teilneutralisierten magensaftresistenten Polymer-Schichtmaterial mit Kationenaustauscherkapazität vorliegt.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der vorstehend genannten Arzneiform, wonach man

- (a) als Kern einen Formling bildet, der einen oder mehrere Wirkstoffe, die nicht bereits im Magen freigesetzt werden sollen, zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen enthält,
- (b) auf den Formling eine Zwischenschicht aufbringt, und
- (c) den überzogenen Formling mit einer magensaftresistenten Schicht befilmt,

und das Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, daß man in (b) eine reaktive Zwischenschicht aus einem mit Alkalien teilneutralisierten magensaftresistenten Polymer-Schichtmaterial mit Kationenaustauscherkapazität aufbringt.

Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den abhängigen Ansprüchen wiedergegeben.

Der Schichtaufbau der erfindungsgemäßen Arzneiform ist schematisch in Abbildung 1 wiedergegeben.

Der Kern der erfindungsgemäßen Arzneiform umfaßt den Wirkstoff einzeln oder Kombinationen von mehreren Wirkstoffen zusammen mit üblichen Hilfssubstanzen. Für die Stabilität der erfindungsgemäßen Arzneiform ist es nicht erforderlich und auch nicht bevorzugt, daß der Kern aus dem Wirkstoff zusammen mit einer alkalisch reagierenden Verbindung formuliert wird.

Als pharmazeutische Hilfsstoffe für den Kern eignen sich insbesondere Füllstoffe, wie Mannit, Hydroxypropylcellulose, mikrokristalline Cellulose und wasserfreie Lactose. Darüber hinaus hat sich gezeigt, daß bei Verwendung einer speziellen Kombination von Mannit und Hydroxypropylcellulose als nicht alkalisierende Hilfsstoffe im Kern vorteilhafte Stabilitätseffekte erzielt werden können.

Der Kern kann auch Netzmittel umfassen, die in geeigneter Weise ausgewählt sind aus Natriumlaurylsulfat, Sorbitanfettsäureester und Polyoxyethylensorbitan-Fettsäureester.

Der Kern der erfindungsgemäßen Arzneiform kann als Formling ausgebildet sein. Bevorzugte Formlinge sind Pelletkerne, Tabletten, Mikrotabletten oder Granulate.

Die Formlinge sind mit einer Zwischenschicht überzogen. Diese Zwischenschicht weist bevorzugt eine Schichtdicke von etwa 5 bis 30 $\mu$ m auf. Sie bildet sowohl eine mechanische als auch chemische Barriere zum Kern hin. Dabei ist es erforderlich, daß diese Zwischenschicht als intakter Film vorliegt. Das Polymer der Zwischenschicht macht etwa 3 bis 5 Gew.-% des Kerngewichts aus.

Die Zwischenschicht umfaßt ein magensaftresistentes Polymer-Schichtmaterial, das mit Alkalien auf einen pH-Bereich von 5,5 bis 7,0, bevorzugt 5,5 bis 6,5 eingestellt wurde. Bei diesen pH-Werten sind noch nicht alle Protonen der Säurefunktionen des Polymermaterials ausgetauscht, das Material ist lediglich teilneutralisiert. Wie aus Abbildung 2 hervorgeht, liegen im Falle von Eudragit bei einem pH von 5,5 weniger als 40 % der Carboxylfunktionen neutralisiert vor. Trotzdem ist eine Kombination von auf pH 5,5 teilneutralisiertem Eudragit mit Omeprazol unerwartet auch unter verschärften Lagerungsbedingungen noch stabil (siehe Beispiel 2). Bei pH 7,0 sind ca. 97 % der Carboxylfunktionen des Eudragits neutralisiert (siehe Abbildung 2).

Unter Alkalien versteht man Substanzen, deren Lösung mit Wasser alkalische Reaktionen zeigen (Römpps Chemie Lexikon, 8.Auflage, 1979). In erster Linie gehören hierzu die Hydroxide der Alkalimetalle, insbesondere Natrium und Kalium, aber auch die Hydroxide der Erdalkalimetalle. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Hydroxide der Alkalimetalle, insbesondere Natriumhydroxid.

Bei der Teilneutralisierung werden die Protonen der an den Polymerketten des Schichtmaterials anhängenden Säurefunktionen, z.B. Carboxylgruppen, teilweise durch z.B. Alkalimetallionen als Gegenionen ersetzt. Das derart modifizierte Polymer-Schichtmaterial ist in Gegenwart von Protonen nicht mehr physikalisch-chemisch inert, sondern reaktiv, da es nunmehr Kationenaustauscherkapazität besitzt. Dies bedeutet, daß bei Eindringen von Feuchtigkeit und insbesondere saurem Magensaft an Rissen, Spalten, Kanten oder anderen Imperfektionen durch die äußere Schicht der erfindungsgemäßen Arzneiform die eindringenden Protonen abgefangen und durch unschädliche Alkalimetallionen ausgetauscht werden. Ein weiterer Aspekt des reaktiven Prinzips des Zwischenschichtmaterials zeigt sich darin, daß sich die Zwischenschicht an diesen Stellen zu einer

magensaftresistenten Barriere umwandelt, sie besitzt gewissermaßen einen "Self-Repair-Mechanismus". Praktische Versuche haben gezeigt, daß sich bei Kontakt der Zwischenschicht mit einem sauren Medium eine gelartige Substanz ausbildet, welche nicht nur Protonen abfängt, sondern auch eine flexible mechanische Barriere ausbildet, die das weitere Eindringen von Feuchtigkeit bzw. saurem Medium verhindert. Die Teilneutralisierung des Polymermaterials für die reaktive Zwischenschicht auf einen pH-Bereich von 5,5 bis 6,5 ist insbesondere deswegen bevorzugt, weil sich bereits eine magensaftresistente Barriere ausbildet, wenn nur wenige Protonen durch die äußere Schicht eindringen, andererseits der Wirkstoffkern noch ausreichend stabil ist. Dies ist auch bei nicht säureempfindlichen Wirkstoffen von Vorteil, da auf diese Weise sichergestellt ist, daß der Wirkstoff durch Imperfektionen der äußeren Schicht nicht bereits vorzeitig im Magen austreten kann.

Hierdurch wird auch ein deutlich verbessertes Stabilitätsverhalten der beanspruchten Arzneiform bei ausgedehnter Lagerung und unter chemisch-physikalischer Belastung erreicht.

Puffernde bzw. alkalisierende Zusätze in der Zwischenschicht, wie z.B. in EP 0 247 983 vorgeschlagen, sind nicht notwendig und können vielmehr schädlich sein, da sie die Löslichkeit der Zwischenschicht erhöhen und damit deren Schutzfunktion mindern. Dies läuft dem erfindungsgemäßen "Self-Repair-Mechanismus" geradezu entgegen; je mehr basische Äquivalente in der Zwischenschicht vorhanden sind, desto mehr Protonen müssen von außen eindringen, damit der "Self-Repair-Mechanismus" der reaktiven Schicht schnell zum Tragen kommt.

Als bevorzugte Substanzen für die Zwischenschicht eignen sich die von Röhm Pharma, Deutschland, hergestellten Polymermaterialien Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, sowie Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP) und Celluloseacetatphthalat (CAP), die, wie oben beschrieben, vor

der Anwendung als Zwischenschicht, also vor dem Aufsprühen derselben, mit Alkalien teilneutralisiert werden. Besonders bevorzugt ist das als kommerzielles Handelsprodukt weltweit erhältliche Eudragit® L100-55.

Die Zwischenschicht kann übliche Zusätze, z.B. einen Weichmacher enthalten. Bevorzugt eignen sich hierfür Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, acetylierte Monoglyceride, Propylenglykol, Polyethylenglykole.

Die überzogenen Formlinge, d.h. der Kern und die Zwischenschicht, werden dann zur Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneiform mit einer Außenschicht überzogen. Diese Außenschicht stellt eine übliche enterische, magensaftresistente Schicht dar. Als Materialien eignen sich hierfür handelsübliche, wässrige Polymerdispersionen, wie Polymethacrylate, z.B. Eudragit® L100-55 (Röhm Pharma), und Coating CE 5142 (BASF). Außerdem können zur Bildung der magensaftresistenten Schicht auch Polymere verwendet werden, die in organischen Lösungsmitteln löslich sind. Als geeignete Stoffe sind z.B. Phthalate (Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethyl-cellulosephthalat) zu nennen. Außerdem kann die Außenschicht der erfindungsgemäßen Arzneiform Antihäftmittel, Dispergierungsmittel, Pigmente und Farbstoffe enthalten. Ein geeignetes Antihäftmittel ist beispielsweise Talkum.

Es wurde überraschenderweise festgestellt, daß die erfindungsgemäße Kombination aus enterischer äußerer Schicht und reaktiver Zwischenschicht gegenüber konventionellen Arzneimittelformen mit inerter Zwischenschicht ein beschleunigtes Auflösungsverhalten im künstlichen Darmsaft (pH ca. 5,8) zeigt. Dieser Effekt läßt nicht nur eine sehr rasche Freisetzung des Wirkstoffes im schwach sauren bis schwach alkalischen Milieu des Dünndarms und damit eine ausgezeichnete Bioverfügbarkeit erwarten, sondern ermöglicht auch eine verbesserte Arzneimittelsicherheit, da die enterische Außenschicht verstärkt werden kann, ohne daß eine gewünschte

rasche Freisetzung verzögert wird. Hierdurch kann nicht nur die Magensaftresistenz, sondern auch die Arneimittelstabilität, insbesondere bei ungünstigen Lagerungsbedingungen, weiter verbessert werden. Die Dicke der magensaftresistenten Außenschicht der erfindungsgemäßen Arzneiform beträgt daher 20 bis 60 µm (ca. 10 bis 50 Gew.-% bezogen auf den Kern), bevorzugt 30 bis 60 µm.

In einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung besteht die reaktive Zwischenschicht aus auf einen pH-Wert von 5,5 bis 7,0, bevorzugt 5,5 bis 6,5, teilneutralisiertem Eudragit® L100-55, und die äußere Schicht aus handelsüblichem Eudragit® L100-55 (pH ca. 2 bis 3). Der pH-Übergang zwischen äußerer Schicht und Zwischenschicht muß nicht unbedingt sprunghaft sein, sondern kann auch als Gradient ausgebildet sein. Dies kann erreicht werden, wenn von innen nach außen mehrere dünne Eudragit-Schichten aufgebracht werden, die jeweils auf einen abnehmenden pH-Wert teilneutralisiert wurden.

Sowohl die reaktive Zwischenschicht als auch die magensaftresistente Außenschicht kann als Vielzahl von Einzelschichten ausgebildet sein.

Die vorliegende Erfindung umfaßt ferner ein Verfahren zur Herstellung einer stabilen Arzneiform zur oralen Verabreichung, welche einen Wirkstoff, der nicht bereits im Magen freigesetzt werden soll, enthält.

Gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren werden der Wirkstoff und Hilfsstoffe, wie Mannit, Hydroxypropylcellulose und Natriumlaurysulfat zusammen mit einem geeigneten Lösungsmittel, bevorzugt Isopropanol, angefeuchtet, granuliert und zu den gewünschten Formlingen (z.B. Pellets, Granulat, Tabletten) nach üblichen Verfahren verarbeitet. Die Formlinge werden anschließend mit einer wässrigen Dispersion, bestehend aus einer mit Alkalien auf einen pH-Wert von ca. 5,5 bis ca. 7,0 teilneutralisierten magensaftresistenten Substanz, bevorzugt Eudragit® L100-55, sowie einem Antihäftmittel

und/oder Weichmacher, wie Talkum und Triethylcitrat, z.B. in einer Wirbelschichtapparatur unter Bildung der Zwischenschicht mit Kationenaustauscheraktivität befilmt. Eine dem Eudragit® L100-55 entsprechende Qualität ist auch als fertige Suspension unter der Bezeichnung Eudragit® L30D-55 im Handel erhältlich. Im Anschluß daran erfolgt die Beschichtung mit einer magensaftresistenten Substanz (z.B. Eudragit® L100-55), Talkum und einem Weichmacher (wie z.B. Triethylcitrat) zur Ausbildung der enterischen Außenschicht der erfindungsgemäßen Arzneiform.

Bevorzugt ist die Herstellung von Pellets, die in einer für eine gewünschte Wirkstoffdosis genügenden Menge in Gelatinekapseln gefüllt werden.

Die so hergestellte Kapselformulierung kann mehrere Wirkstoffe enthalten. Bevorzugt ist eine Kombination von Diclofenac- und Omeprazol-haltigen Pellets. Die Diclofenac-haltigen Pellets sind bevorzugt nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt, d.h. sie enthalten ebenfalls eine reaktive Zwischenschicht. Sie können aber auch nach bekannten Verfahren, wie z.B. in EP 0 348 808 offenbart, hergestellt werden. In einer weiteren Ausführungsform liegen die Diclofenac-haltigen Pellets als Mischung magensaftresistent umhüllter Pellets und retardiert durchlässiger Pellets vor, die erst in tieferen Darmabschnitten freigesetzt werden.

Kombinationen von nicht-steroidalen Entzündungshemmern und Schmerzmitteln sind an sich bekannt. So nennt EP 0 527 887 beispielsweise die Kombination von Diclofenac, einem hochwirksamen NSAID (Non-Steroidal-Anti-Inflammatory-Drug), mit Misoprostol, die unter der Marke Arthrotec®, Heumann Pharma GmbH, Deutschland, zur Behandlung von schmerzhaften Entzündungserkrankungen eingesetzt wird. Das Prostaglandin-Derivat Misoprostol dient hierbei zur Prävention von NSAID-assoziierten Ulcuserkrankungen.

Die feste Kombination von Diclofenac und Omeprazol hat bei der Langzeitbehandlung von Schmerz/Entzündungen eine Reihe von

Vorteilen. So hält eine Kombination von Diclofenac mit Omeprazol die Ulcusrate bei Patienten, die ein hohes Risiko für die Entstehung gastrointestinaler Ulzera aufweisen und die gleichzeitig der Behandlung mit einem NSAID bedürfen, niedrig (Ulcus-Prävention). Ferner erzielt diese Kombination hohe Ulcus-Abheilraten in Verbindung mit ausreichender Schmerzlinderung (Therapie). Aufgrund der guten Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit der Kombinationspartner in Verbindung mit einer Verabreichung von nur einmal täglich lässt sich die Patienten-Compliance erheblich steigern.

Die zur unmittelbaren Verabreichung per os geeignete Kapselformulierung enthält als Einheitsdosis 25 bis 200 mg, vorzugsweise 75 bis 150 mg Diclofenac und 10 bis 40 mg, vorzugsweise 10 oder 20 mg Omeprazol in erfindungsgemäßen Pellets.

Die Vorteile der erfindungsgemäßen Arzneiform bestehen insbesondere darin, daß an Imperfektionen der Außenschicht, an denen bei Lagerung Feuchtigkeit oder nach peroraler Verabreichung saurer Magensaft in die Kernschicht vorzudringen vermag, die reaktive Zwischenschicht die Protonen nicht nur abfängt, sondern darüber hinaus in ein magensaftresistentes Schichtmaterial zurückverwandelt wird. Durch diesen "Self-Repair-Mechanismus" bildet sich eine gelartige Schicht aus, die das Eindringen von Feuchtigkeit und Säure in den Kern der Arzneiform und vorzeitiges Austreten des Wirkstoffes bereits im Magen zu verhindern vermag. Für den Fall, das kein Magensaft eindringt, bleibt diese Zwischenschicht löslich. Unerwarteterweise zeigt die Kombination aus enterischer Außenschicht und reaktiver Zwischenschicht darüber hinaus ein verbessertes Auflösungsverhalten im künstlichen Darmsaft, was auf ein entsprechend gutes Auflösungsverhalten im Dünndarm schließen läßt.

Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele näher erläutert, ohne diese dadurch zu beschränken.

Beispiel 1

In vitro Versuche zur chemisch/physikalischen Stabilität der erfundungsgemäßen Arzneiform: Verreibungen von Omeprazol und Zwischenschichtmaterial

Es wurden Lagerungsversuche mit Verreibungen von Omeprazol und verschiedenen behandelten Zwischenschichtmaterialien über 32 Tage bei 40°C und 75% relativer Feuchte (rF) durchgeführt. Anschließend wurde mit HPLC untersucht, in welchem Maße der Wirkstoff Omeprazol (Restgehalt in Gew.-%) stabil blieb, zu welchem Prozentsatz Degradationsprodukt entstanden (Flächen-% aus Reinheitschromatogramm) und in welchem Maße sich Verfärbungen einstellten. Dabei wurde Omeprazol mit einem nicht vorbehandelten, zur Ausbildung von magensaftresistenten Überzügen verwendeten enterischen Schichtmaterial (HPMCP, Charge 1 a, und Eudragit® L100-55, Charge 1 b, pH 2-3) und mit erfundungsgemäß vorbehandeltem enterischen Schichtmaterial (Eudragit® L100-55) verrieben und offen unter den angegebenen Bedingungen in Petrischalen gelagert. Das vorbehandelte Eudragit® L100-55 war zuvor mit Natriumhydroxid auf pH 5,5 (Charge 1 c) und pH 7,0 (Charge 1 d) teilneutralisiert worden.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Die angegebenen Werte entsprechen dem Mittel von zwei Probenaufbereitungen. Die Verfärbungen sind als Farbwerte nach dem "Taschenlexikon der Farben", A.Kornerup und J.H.Wauscher, Muster-Schmidt-Verlag, Zürich, Göttingen, 3.Aufl, 1981, wiedergegeben.

**Tabelle 1**

| Charge                  | Verreibung<br>Omeprazol + .....<br>(1:1) | Gehalt Omeprazol    |                  | Degradationsprodukt<br>Flächen-[%] | Farbwert<br>(Standard - Farbtafel)  |
|-------------------------|--|---------------------|------------------|------------------------------------|---|
|                         |  | nach<br>Herstellung | nach 32<br>Tagen |                                    |   |
| <b>Referenzbeispiel</b> |  |                     |                  |                                    |   |
| 1 a                     | HPMCP                                    | 100                 | ⇒ 85             | < 0,1                              | ⇒ 7,0<br>5A1-2<br>(weiß - schwach-orange)<br>↔<br>7C5<br>(braun)                |
| 1 b                     | Eudragit L 100-55<br>pH 2-3              | 100                 | ⇒ 97             | < 0,1                              | ⇒ 0,99<br>4A2<br>(schwach - hellgelb)<br>↔<br>6B4<br>(braun-orange)             |
| <b>Erfindungsgemäß</b>  |  |                     |                  |                                    |   |
| 1 c                     | Eudragit L 100-55<br>pH 5,5              | 100                 | ⇒ 97             | < 0,1                              | ⇒ 0,25<br>1A1-2<br>(weiß - schwach hellgelb)<br>↔<br>12B2<br>(schwarz-hellgrau) |
| 1 d                     | Eudragit L 100-55<br>pH 7,0              | 100                 | ⇒ 98             | < 0,1                              | ⇒ 0,25<br>1A1-2<br>(weiß - schwach hellgelb)<br>↔<br>11C2<br>(schwarz hellgrau) |

Aus der Spalte "Gehalt Omeprazol" ist zu entnehmen, daß bei Verwendung von teilneutralisiertem magensaftresistenten Polymermaterial gemäß der Erfindung der Wirkstoff wesentlich stabiler bleibt als in einer Verreibung mit einer üblichen enterischen Substanz, die zu 100% freie Carboxylgruppen besitzt. So werden nach 32 Tagen Lagerung unter den genannten Bedingungen erfindungsgemäß nur 2 bzw. 3% des Wirkstoffes Omeprazol abgebaut. Dagegen ist bei Verwendung des im Stand der Technik üblichen enterischen Schichtmaterials HPMCP bei den vorliegenden Verreibungsversuchen nach 32 Tagen ein Omeprazolabbau bis zu 15 Gew.-% festzustellen. Allerdings zeigt sich auch bei Einsatz von nicht neutralisiertem Eudragit noch kein deutlicher Omeprazolabbau (3 Gew.-%).

Dafür ergeben sich beim Vergleich des Gehaltes eines im HPLC-Chromatogramm auftretenden Omeprazol-Degradationsproduktes bei Verwendung von erfindungsgemäßem teilneutralisierten Eudragit (pH 5.5 und 7.0) mit handelsüblichem Eudragit (pH 2 bis 3) deutliche Unterschiede (siehe Spalte "Degradationsprodukt"). So wird gemäß der Erfindung nach 32 Tagen kaum Degradationsprodukt (0,25 Flächen-% in beiden Chargen) festgestellt, während in Gegenwart von handelsüblichen Eudragit (pH 2 bis 3) ca. 0,99 Flächen-%, und in Gegenwart eines üblichen Schichtmaterials (HPMCP) sogar ca. 7% Degradationsprodukt vorliegen. Dieses Ergebnis wird durch den Farbvergleich bestätigt (siehe Spalte "Farbwert"). Weder das braune Produkt der Charge 1 a noch das braun-orange Produkt der Charge 1 b sind verkaufsfähig. Das erfindungsgemäß behandelten Produkte (Chargen 1 c und d) zeigen dagegen eine wesentlich geringere Farbveränderung.

Die vorstehenden Versuche belegen, daß in Gegenwart von hoher Feuchte und erhöhter Temperatur (verschärfter Stabilitätstest) das erfindungsgemäß teilneutralisierte Schichtmaterial auch im verriebenen Zustand schützend auf den Wirkstoff Omeprazol wirkt. Dagegen zeigt übliches enterisches Schichtmaterial, welches zu 100% freie COOH-Gruppen aufweist,

nicht nur keine solche Schutzwirkung, sondern verursacht eine deutliche Degradation des Wirkstoffs.

### Beispiel 2

#### Stabilität von Pelletformulierungen

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Arzneiform gemäß der Erfindung mit der des Standes der Technik (EP 0 247 983) verglichen. Hierzu wurden verschiedene Pelletchargen hergestellt, die einen dreischichtigen Aufbau zeigen:

- Kern, mit dem Wirkstoff Omeprazol, einmal in Gegenwart einer alkalisch puffernden Substanz ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , gemäß Stand der Technik) und einmal ohne alkalisch puffernde Substanz (erfindungsgemäß)
- Zwischenschicht, entweder erfindungsgemäß aus einem mit Alkalien auf pH 6,0 bzw. 7,0 teilneutralisierten enterischen Schichtmaterial, oder inertes Schichtmaterial, das gemäß Stand der Technik als puffernde Substanz Natriumacetat enthält. Das Referenzbeispiel enthält nicht neutralisiertes enterisches Schichtmaterial und Natriumacetat als puffernde Substanz.
- Außenschicht aus Eudragit® L100-55

Außerdem wurde bei einer Versuchsreihe eine Arzneiform getestet, in welcher die Zwischenschicht weggelassen wurde.

Die jeweiligen Pelletchargen wurden bei 40°C und 75% relativer Feuchte (rF) offen in einer Petrischale eine Woche und 20 Tage gelagert. Anschließend wurden der Omeprazolgehalt bzw. das Auftreten von Degradationsprodukt mit HPLC bestimmt. Die in Tabelle 2 zusammengestellten Werte stellen das Mittel von 3 Probenaufbereitungen dar.

**Tabelle 2**

| Charge                     | Rezeptur  | Gehalt Omeprazol<br>[Gew.-%] |         |             | Degradationsprodukt von<br>Omeprazol<br>[Flächen-%] |
|----------------------------|---|------------------------------|---------|-------------|---|
|                            |   | 40°C / 75 % rel. Feuchte     |         |             |   |
|                            | Lagerungsbedingungen  | 1 Woche                      | 20 Tage | nach Herst. | 1 Woche   |
| <b>gemäß der Erfindung</b> |   |                              |         |             |   |
| <b>2 a</b>                 | Omeprazol-Kern + Hilfsstoffe*<br>ZS.: 3% E. L 100-55 pH 7,0<br>msr. 30% E. L 100-55                           | 100                          | ⇒ 92    | ⇒ 84        | < 0,4. ⇒ n.b.                                       |
| <b>2 b</b>                 | Omeprazol-Kern + Hilfsstoffe*<br>ZS.: 3% E. L 100-55 pH 6,0<br>msr. 30% E. L 100-55                           | 100                          | ⇒ 93    | ⇒ 80        | < 0,4 ⇒ 2   |
| <b>Stand der Technik</b>   |   |                              |         |             |   |
| <b>2 c</b>                 | Omeprazol-Kern + Hilfsstoffe*<br>ZS.: 3% HPMC + NaOAc<br>msr. 30% E. L 100-55                                 | 100                          | ⇒ 89    | ⇒ 66        | < 0,4 ⇒ 5   |
| <b>2 d</b>                 | Omeprazol-Kern + Hilfsstoffe*<br>ZS.: 3% HPMC<br>msr. 30% E. L 100-55   | 100                          | ⇒ 83    | ⇒ 57        | < 0,4 ⇒ 10  |
| <b>2 e</b>                 | Omeprazol-Kern + Hilfsstoffe*<br>keine ZS.<br>msr. 30% E. L 100-55  | 100                          | ⇒ 84    | ⇒ 54        | < 0,4 ⇒ 10  |
| <b>Referenzbeispiel</b>    |   |                              |         |             |   |
| <b>2 f</b>                 | Omeprazol-Kern + Hilfsstoffe*<br>+Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub><br>ZS.: 3% HPMCP + NaOAc<br>msr. 30% HPMCP | 100                          | ⇒ 73    | ⇒ 41        | < 0,4 ⇒ 16  |

n.b. = nicht bestimmt

\*Hilfsstoffe: Mannit, HPC, Natriumlaurylsulfat

ZS: Zwischenschicht

E: Eudragit [Gew.-%, bezogen auf den Kern]

msr: magensaftresistent(e Schicht) [Gew.-%, bezogen auf den Kern]

Im Vergleich zum Stand der Technik erhält man erfindungsgemäß eine deutlich stabilere Darreichungsform. Die erfindungsgemäßen Pellets weisen unter den beschriebenen verschärften Lagerbedingungen nach 1 Woche noch 93 Gew.-%, nach 20 Tagen 80 Gew.-% des Wirkstoffes Omeprazol in intakter Form auf. Selbst nach 4-wöchiger Lagerung wurde erfindungsgemäß noch ein Omeprazol-Gehalt von 67 Gew.-% festgestellt (nicht in Tabelle dargestellt. Demgegenüber beträgt der Omeprazol-Gehalt bei nicht erfindungsgemäßen Arzneiformen, das heißt solchen

- mit einer Zwischenschicht aus HPMC und NaOAc
  - mit einer Zwischenschicht aus HPMC
  - ohne eine Zwischenschicht
  - mit einer Zwischenschicht aus HPMCP und NaOAc
- nach 20 Tagen lediglich 66, 57, 54 und 41 Gew.-%.

### Beispiel 3

#### "Self-Repair-Mechanismus" der reaktiven Zwischenschicht

Verglichen wurden Pellets mit folgendem Aufbau:

- ohne Zwischenschicht (sogenannte Pelletkerne)
- mit der erfindungsgemäßen reaktiven Zwischenschicht
- mit einer inerten Zwischenschicht aus HPMC  
(Referenzbeispiel)

Zur besseren Beurteilung des Self-Repair-Mechanismus wurden die Pellets nicht mit dem äußeren enterischen Überzug versehen. Alle Pellettypen wurden in künstlichem Magensaft (pH 1,2) in einem FreisetzungsmodeLL der Europäischen Pharmakopoe (Basket) getestet. Die Zwischenschicht wurde auf pH 7,0, der oberen Grenze des bevorzugten Bereichs, teilneutralisiert.

Die Ergebnisse (ohne Pelletkerne ohne Zwischenschicht) sind in der folgenden Tabelle 3 zusammengefaßt:

**Tabelle 3**

| Zeit<br>(min)              | Erfindungsgemäße Zwischenschicht<br>(Eudragit® L100-55, pH 7,0 teilneutralisiert) |                            |                                    |                            |                                    |                            | Referenzbeispiel<br>(HPMC)         |                            |                                    |             |
|----------------------------|---|----------------------------|------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|-------------|
|                            | Charge 5 % Zwischenschicht<br><u>3.a</u>  |                            | 10 % Zwischenschicht<br><u>3.b</u> |                            | 15 % Zwischenschicht<br><u>3.c</u> |                            | 20 % Zwischenschicht<br><u>3.d</u> |                            | 20 % Zwischenschicht<br><u>3.e</u> |             |
| Pellets<br>verfärbt<br>(%) | Farbe des<br>Mediums<br>(%)   | Pellets<br>verfärbt<br>(%) | Farbe des<br>Mediums<br>(%)        | Pellets<br>verfärbt<br>(%) | Farbe des<br>Mediums<br>(%)        | Pellets<br>verfärbt<br>(%) | Farbe des<br>Mediums<br>(%)        | Pellets<br>verfärbt<br>(%) | Farbe des<br>Mediums<br>(%)        |             |
| 1                          | 10  | leicht gelb                | 0                                  | farblos                    | 0                                  | farblos                    | 0                                  | farblos                    | 10                                 | leicht gelb |
| 5                          | 50  | grün-gelb                  | 0                                  | farblos                    | 0                                  | farblos                    | 0                                  | farblos                    | 100                                | braun       |
| 10                         | 80  | bräunlich                  | 5                                  | fahl-gelb                  | 0                                  | farblos                    | 0                                  | farblos                    |                                    |             |
| 20                         | 100   | braun                      | 30                                 | gelblich                   | 5                                  | fahl-gelb                  | 5                                  | fahl-gelb                  |                                    |             |
| 30                         |   |                            | 50                                 | grün-gelb                  | 30                                 | gelblich                   | 5                                  | fahl-gelb                  |                                    |             |
| 50                         |   |                            | 70                                 | grün-braun                 | 50                                 | grün-gelb                  | 10                                 | leicht gelb                |                                    |             |
| 70                         |   |                            | 80                                 | bräunlich                  |                                    |                            | 10                                 | leicht gelb                |                                    |             |
| 90                         |   |                            | 100                                | braun                      |                                    |                            |                                    |                            |                                    |             |
| 100                        |   |                            |                                    |                            | 70                                 | grün-braun                 | 10                                 | leicht gelb                |                                    |             |
| 120                        |   |                            |                                    |                            | 80                                 | bräunlich                  | 30                                 | gelblich                   |                                    |             |

Nach diesen Ergebnissen lösen sich Pellets ohne Zwischenschicht (als Vergleich) innerhalb von 2 Minuten vollständig auf. Das Freisetzungsmedium weist eine stark braune Verfärbung auf.

Pellets mit der erfindungsgemäßen reaktiven Zwischenschicht bleiben dagegen in Abhängigkeit von der Schichtdicke (5 bis 20 Gew.-%, bezogen auf den Kern) der Zwischenschicht bis maximal 120 Minuten intakt. Das Freisetzungsmedium weist nur eine geringfügige Verfärbung auf.

Pellets mit einer im Stand der Technik üblichen inerten Zwischenschicht (Referenzbeispiel) lösen sich auch bei maximaler Schichtdicke der Zwischenschicht innerhalb von 5 Minuten vollständig auf. Das Freisetzungsmedium weist eine stark braune Verfärbung auf.

Diese Experimente belegen einen meßbaren Schutzmechanismus bei Pellets mit der erfindungsgemäßen Zwischenschicht im Gegensatz zu Pellets mit einer Zwischenschicht nach dem Stand der Technik. Dieser Schutzmechanismus bewirkt die reaktive Umwandlung der Zwischenschicht in eine magensaftresistente Schicht im magensaftsäuren Medium. Dies wird umso schneller erfolgen, je näher der pH-Wert der teilneutralisierten Zwischenschicht bei 5,5 liegt.

Aus sämtlichen Untersuchungen in den Beispielen 1 bis 3 geht somit eindeutig hervor, daß gemäß der Erfindung eine Arzneiform mit einer überraschend verbesserten Stabilität im Vergleich zu der des Standes der Technik erhalten wird. Dieses Stabilitätsverhalten zeigt sich insbesondere bei erhöhter Temperatur und Feuchte (Verreibungsversuche), aber auch unter verschärften Lagerbedingungen von 40°C und 75% rF an Pellets.

Beispiel 4

## Freisetzungsverhalten verschiedener Pelletrezepturen

Wesentlich für eine gute Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes ist seine möglichst rasche Freisetzung im oberen Dünndarmbereich, dh. in einem schwach sauren/neutralen Milieu. Zur Überprüfung des Freisetzungsverhaltens wurden Pellets mit verschiedenen Rezepturen in ein wässriges Medium mit einem pH-Wert von 5,8 als *in vitro* Modell für den oberen Dünndarm (künstlicher Darmsaft) eingebracht und das unter Rühren in die Umgebung freigesetzte Omeprazol mit HPLC in Abhängigkeit von der Zeit bestimmt (analog Pharmakopoe).

Die untersuchten Pelletrezepturen und die Freisetzungsergebnisse sind in der Tabelle 4 wiedergegeben:

Tabelle 4

| Charge                     | Pelletrezeptur   | Freigesetztes Omeprazol [%] |        |        |
|----------------------------|--|-----------------------------|--------|--------|
|                            |  | Freisetzungsdauer           | 30 min | 45 min |
| <b>gemäß der Erfindung</b> |  |                             |        |        |
| 4 a                        | Omeprazol-Kern + Hilfsstoffe *,<br>ZS.: 3 % E. L 100-55 pH 7,0<br>msr: 30% E. L 100-55 | 72                          | 84     | 89     |
| 4 b                        | Omeprazol-Kern + Hilfsstoffe*,<br>ZS.: 3 % E. L 100-55 pH 6,0<br>msr: 30% E. L 100-55  | 40                          | 81     | 88     |
| <b>Vergleichsbeispiel</b>  |  |                             |        |        |
| 4 c                        | Omeprazol-Kern + Hilfsstoffe*,<br>keine ZS.<br>msr: 30% E. L 100-55                    | 3                           | 5      | 8      |
| 4 d                        | Omeprazol-Kern + Hilfsstoffe*,<br>keine ZS<br>msr: 20% E. L 100-55                     | 13                          | 37     | 59     |

\*Hilfsstoffe: Mannit, HPC, Natriumlaurylsulfat

ZS: Zwischenschicht

E: Eudragit [Gew.-%, bezogen auf den Kern]

msr: magensaftresistent(e Schicht) [Gew.-%, bezogen auf den Kern]

Abbildung 3 zeigt eine graphische Darstellung der Ergebnisse.

Die Dicke der äußeren enterischen Schicht bei Pelletchargen 4 a, b und c ist jeweils gleich (30 Gew.-% bezogen auf den Pelletkern, entspricht ca. 40 µm). Trotzdem zeigen überraschend die mit der erfindungsgemäßen, reaktiven Zwischenschicht versehenen Chargen 4 a und 4 b eine deutliche raschere Auflösung im künstlichen Darmsaft, als wenn keine Zwischenschicht vorhanden ist (Charge 4 c). Dies ist auch dann noch der Fall, wenn die enterische Überzugsschicht noch dünner ausgebildet ist (Charge 4 d, 20 Gew.-% bezogen auf den Pelletkern, entspricht ca. 30 µm). Dies erlaubt bei den erfindungsgemäßen Arzneiformen die Dicke der äußeren enterischen Schicht weiter zu erhöhen, was eine verbesserte Arzneimittelsicherheit gegenüber bekannten Präparaten bietet, ohne daß das Freisetungsverhalten - wie an sich zu erwarten wäre - negativ beeinflußt wird.

#### Beispiel 5

##### Verbesserte Stabilität des wirkstoffhaltigen Kerns

Es wurden in der Reibschale Granulate aus Omeprazol mit verschiedenen Hilfsstoffen hergestellt. Nach offener Lagerung über 32 Tage bei 40°C und 75% relativer Feuchte wurde mit HPLC der Restgehalt Omeprazol sowie das Auftreten von Degradationsprodukt bestimmt. Als Hilfsstoffe wurden im alkalischen Milieu pufferndes Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, Texapon, Lactose, L-HPC, mikrokristalline Cellulose und Mannit (Charge 5 b), sowie eine Kombination dieser Hilfsstoffe ohne Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (Charge 5 c) eingesetzt. Diese Chargen wurden mit einem Omeprazolgranulat verglichen, das neben dem Wirkstoff als Hilfsstoffe nur HPC und Mannit (Charge 5 a) enthielt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 wiedergegeben.

Tabelle 5

| Charge                    | Rezeptur<br>(Granulat)  | Gehalt Omeprazol<br>[Gew.-%] | Degradationsprodukt von<br>Omeprazol<br>[Flächen-%] |  |
|---------------------------|---|------------------------------|---|--|
|                           | Lagerungsbedingungen  | 40°C / 75 % rel. Feuchte     |   |  |
|                           | Lagerungsdauer  | nach Herst. 32 Tage          | nach Herst. 32 Tage                                 |  |
| erfindungsgemäß bevorzugt |   |                              |   |  |
| 5 a                       | Omeprazol<br>Mannit<br>HPC  | 100 ⇔ 100                    | < 0,1 ⇔ < 0,5                                       |  |
| Referenzbeispiel          |   |                              |   |  |
| 5 b                       | Omeprazol<br>Hilfsstoffe<br>Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>      | 100 ⇔ 100                    | < 0,1 ⇔ < 0,5                                       |  |
| 5 c                       | Omeprazol<br>Hilfsstoffe<br>ohne Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> | 100 ⇔ 72                     | < 0,1 ⇔ ca.30                                       |  |

Erwartungsgemäß zeigt das Omeprazolgranulat ohne alkalisch reagierendem Zusatz (Charge 5 c) eine deutlich verschlechterte Lagerungsstabilität gegenüber einem Omeprazolgranulat mit Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> als Zusatz (Charge 5 b). So nimmt der Omeprazolgehalt auf 72 Gew.% ab, es entsteht ca. 30 Flächen-% Degradationsprodukt. Überraschenderweise zeigt ein Omeprazolgranulat mit Mannit und Hydroxypropylcellulose als einzige Hilfsstoffe, insbesondere ohne alkalisch reagierende Zusätze (Charge 5 a) ebenfalls eine hervorragende Lagerungsstabilität. In der erfindungsgemäß bevorzugten Arzneiform ist es daher nicht notwendig und auch nicht bevorzugt, alkalische reagierende Hilfsstoffe oder Omeprazolsalz im Kern zu verwenden, da gegebenenfalls aus dem Kern in die reaktive Zwischenschicht eindiffundierende alkalische Substanzen den "Self-Repair-Mechanismus", wie vorstehend erläutert, behindern können.

Beispiel 6

## Herstellung von erfindungsgemäßen Arzneiformen

## Rezepturbeispiele

Arzneiform A

## Kern:

|                        |          |
|------------------------|----------|
| Omeprazol              | 210,00 g |
| Mannit                 | 781,60 g |
| Hydroxypropylcellulose | 3,30 g   |
| Natriumlaurylsulfat    | 5,00 g   |

## Zwischenschicht:

Eudragit® L100-55 mit

|                               |         |
|-------------------------------|---------|
| NaOH auf pH 7,0 neutralisiert | 50,00 g |
| Triethylcitrat                | 5,00 g  |

## Magensaftresistente (Außen) Schicht:

|                     |          |
|---------------------|----------|
| Eudragit® L100-55   | 300,00 g |
| Triethylcitrat      | 30,00 g  |
| Talkum mikronisiert | 150,00 g |

Arzneiform B

## Kern:

|                        |          |
|------------------------|----------|
| Omeprazol              | 210,00 g |
| Mannit                 | 781,60 g |
| Hydroxypropylcellulose | 3,30 g   |
| Natriumlaurylsulfat    | 5,00 g   |

## Zwischenschicht:

Eudragit® L 100-55 mit

|                               |         |
|-------------------------------|---------|
| NaOH auf pH 5,5 neutralisiert | 50,00 g |
| Triethylcitrat                | 5,00 g  |
| Talkum                        | 15,00 g |

## Magensaftresistente (Außen) Schicht:

|                     |          |
|---------------------|----------|
| Eudragit® L100-55   | 400,00 g |
| Triethylcitrat      | 40,00 g  |
| Talkum mikronisiert | 200,00 g |

Die vorgewogenen Komponenten Omeprazol, Mannit und Natriumlaurylsulfat werden in einem Mischer gegeben und vermischt. Eine Granulierungsflüssigkeit aus in Isopropanol gelöster Hydroxypropylcellulose wird langsam zu den vorgemischten Komponenten im Mischer unter konstantem Rühren zugegeben. Falls erforderlich, kann für eine bessere Pelletausbildung weiteres Isopropanol zugegeben werden. Die Mischzeit beträgt 10 bis 20 min, bis die Mehrzahl der Pellets eine erwünschte mittlere Größe von ca. 1000 µm haben.

Die feuchten Pellets werden in einem Trockner bei ca. 60°C für ca. 40 Min. getrocknet. Pellets mit einem Durchmesser von < 700 µm oder > 1200 µm werden ausgesiebt.

Die Pellets werden in einem fluidisierten Zustand gehalten, während zunächst eine Überzugsdispersion I und anschließend eine Überzugsdispersion II auf die Pellets mit einer konstanten Rate aufgesprüht wird.

Zur Herstellung der Überzugsdispersion I wird gereinigtes Wasser in ein Edelstahlgefäß gefüllt und Natriumhydroxid im Wasser aufgelöst. Die Natriumhydroxidlösung wird unter Rühren zum mikronisierten Talkum gegeben, dann wird eine Eudragitdispersion langsam zu der Natriumhydroxid/Talkumdispersion unter Rühren zugegeben, wobei Klumpen und Schaumbildung vermieden werden müssen. Nach Zugabe von Triethylcitrat zur Dispersion wird das Rühren für mindestens 15 min fortgesetzt, wobei hierbei der pH-Wert auf pH 7,0 bzw. pH 5,5 mit Natriumhydroxidlösung eingestellt wird. Während der Ausbildung des Überzugs muß die Dispersion kontinuierlich weitergerührt werden.

Zur Herstellung der Überzugsdispersion II wird mikronisiertes Talkum in gereinigtem Wasser dispergiert. Anschließend wird die so erhaltene wässrige Dispersion zur Eudragitdispersion unter Rühren zugesetzt, wobei Auftreten von Klumpen oder Schaum vermieden werden muß. Nach Zugabe von Triethylcitrat wird die Dispersion für mindestens weitere 15 min gerührt. Die

Omeprazolpellets werden dann in eine Beschichtungsapparatur überführt und bei 30°C zunächst mit der Überzugsdispersion I und dann mit der Überzugsdispersion II befilmt. Die fertigen Omeprazolpellets werden in Hartgelatinekapseln gefüllt.

### Beispiel 7

In vitro Versuche zur chemischen Stabilität der erfindungsgemäßen Arzneiform:

Es ist bekannt, daß Omeprazol bei längerer Lagerung an Wirksamkeit verliert, was auf einen Abbau der Wirksubstanz zurückzuführen ist. Durch Aufbringen geeigneter Schutzschichten kann dieser chemische Abbau von Omeprazol auf ein Minimum reduziert werden.

In Stabilitätsversuchen unter Stressbedingungen (40°C / 75 % rel. Feuchte) konnte gezeigt werden, daß die erfindungsgemäße Arzneiform bei Lagerung in verschlossenen braunen Schraubdeckelgläsern für 4 Wochen weniger als 2 Gew.-% Wirkstoff verliert (Mittelwerte von je drei Gehaltsbestimmungen). Ein unter identischen Bedingungen gelagertes Handelsprodukt verlor dagegen im gleichen Zeitraum mehr als 80 Gew.-% Wirkstoff (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6

| Arzneiform (Charge)        | Omeprazolgehalt   |      |
|----------------------------|---|------|
|                            | nach 12 Wochen Lagerung bei 40°C/75% r.F.<br>im verschlossenen Schraubdeckelglas [Gew.-%] |      |
| <b>gemäß der Erfindung</b> |   |      |
| 6 a                        |   | 98,9 |
| 6 b                        |   | 98,3 |
| 6 c                        |   | 99,3 |
| <b>Handelsprodukt</b>      |   |      |
| 6 d                        |   | 16,2 |

In weiteren Stabilitätsversuchen unter Langzeit- und Stressbedingungen (25°C / 60 % r.F.; 30°C / 60 % r.F.; 40°C / 75 % r.F.) konnte gezeigt werden, daß die erfindungsgemäße Arzneiform bei Lagerung im Primärpackmittel für 12 Wochen weniger als 5 Gew.-% Wirkstoff verliert (Mittelwerte von je drei Gehaltsbestimmungen). Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

**Tabelle 7**

| <b>Arzneiform (Charge)</b> | <b>Omeprazolgehalt</b>              |               |               |
|----------------------------|-------------------------------------|---------------|---------------|
|                            | nach 12 Wochen Lagerung<br>[Gew.-%] |               |               |
| Lagerungsbedingungen       | 25°C/60% r.F.                       | 30°C/60% r.F. | 40°C/75% r.F. |
| 7 a                        | 98,9                                | 97,9          | 97,8          |
| 7 b                        | 99,1                                | 97,8          | 95,3          |
| 7 c                        | 100,5                               | 103,3         | 98,0          |

Die Ergebnisse zeigen deutlich, daß bei der erfindungsgemäßen Arzneiform keine signifikante Gehaltsabnahme vom Ausgangswert festzustellen war.

#### Beispiel 8

##### Bestimmung der Magensaftresistenz

Zur Bestimmung der Magensaftresistenz wurden Proben der erfindungsgemäßen Arzneiform gemäß Beispiel 6 einem in vitro Test unterzogen. Dabei wurde die jeweilige Probe, die sich in einem Basket befand, bei pH 1,2 und einer Temperatur von 37°C sowie 100 upm des Basket in dem sauren Medium für 120 min belassen und anschließend die Probe auf den verbleibenden Wirkstoffgehalt analysiert. Die dabei erhaltenen Werte sind in Tabelle 8 zusammengefaßt. Sämtliche Werte zeigen, daß sich unter den gewählten Bedingungen kein signifikanter Abbau zum Ausgangswert ergibt.

**Tabelle 8**

| Arzneiform (Charge)        | Omeprazolrestgehalt<br>[Gew.-%] |
|----------------------------|---------------------------------|
| <b>gemäß der Erfindung</b> |                                 |
| 8 a                        | 98,4                            |
| 8 b                        | 98,9                            |
| 8 c                        | 96,0                            |

**Beispiel 9****In vitro Untersuchungen zur Wirkstoff-Freisetzung**

Für die folgenden Versuche wurde ebenfalls eine erfindungsgemäße Arzneiform gemäß Beispiel 6 untersucht. Die jeweilige Probe, die sich in einem Basket befand, wurde 120 Minuten lang bei 37°C einem Medium (1000 ml) von pH 1,2 ausgesetzt.

Nach der vorstehend genannten Verweilzeit in saurem Medium wurde dieses durch ein alkalisches Medium (pH 6,8, phosphatgepuffert) ersetzt, und die Probe jeweils für einen Zeitraum von 5, 10, 15, 20, 30, 60 Minuten darin belassen. Nach den genannten Zeitintervallen wurden Analysen zum freigesetzten Wirkstoff durchgeführt.

Die Bestimmung der in vitro Wirkstoff-Freisetzung erfolgte an Proben vor ihrer Einlagerung (Abbildung 4) und nach einer zwölfwöchigen Lagerung bei 25°C/60% r.F. (Abbildung 5), bei 30°C/60% r.F. (Abbildung 6) und 40°C/75% r.F. (Abbildung 7). Die Arzneimittel wurden zuvor in das vorgesehene Packmittel abgefüllt. Die erhaltenen Werte sind für die jeweiligen erfindungsgemäßen Chargen in den Abbildungen 4 bis 7 dargestellt, und zeigen, daß über den Lagerzeitraum die Freisetzung stabil ist.

Beispiel 10

Kombinationspräparat Omeprazol und Diclofenac

Kapselformulierung C:

Eine Kapsel enthält 210 mg Diclofenac-Pellets entsprechend 75 mg Diclofenac-Na und 160 mg Omeprazol-Pellets entsprechend 20 mg Omeprazol. Sowohl die Diclofenac-Pellets als auch die Omeprazol-Pellets wurden nach dem Herstellungsverfahren gemäß Beispiel 6 hergestellt.

Kapselformulierung D:

Eine Kapsel enthält 420 mg Diclofenac-Pellets entsprechend 150 mg Diclofenac-Na und 160 mg Omeprazol-Pellets entsprechend 20 mg Omeprazol, die gemäß Beispiel 6 hergestellt wurden. Die Diclofenac-Pellets wurden nach dem in EP 0 348 808 wiedergegebenen Verfahren hergestellt.

**Patentansprüche**

1. Stabile Arzneiform zur oralen Verabreichung, welche
  - (a) einen Kern, der einen oder mehrere Wirkstoffe, die nicht bereits im Magen freigesetzt werden sollen, zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen enthält,
  - (b) eine auf den Kern aufgebrachte Zwischenschicht, und
  - (c) eine magensaftresistente Außenschicht umfaßt,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
in (b) eine reaktive Zwischenschicht aus einem mit Alkalien teilneutralisierten magensaftresistenten Polymer-Schichtmaterial mit Kationenaustauscher-kapazität vorliegt.
2. Arzneiform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff magensaft-empfindlich und/oder die Magenschleimhaut reizend oder schädigend ist.
3. Arzneiform nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der magensaft-empfindliche Wirkstoff ausgewählt ist aus Benzimidazolderivaten mit  $H^+/K^+$ -ATPase inhibierender Aktivität.
4. Arzneiform nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der die Magenschleimhaut reizende Wirkstoff ausgewählt ist aus Diclofenac und Acetylsalicylsäure.
5. Arzneiform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Alkalien ausgewählt sind aus Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid.
6. Arzneiform nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der pharmazeutische Hilfsstoff ausgewählt ist aus Mannit und Hydroxypropylcellulose.
7. Arzneiform nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Kern zusätzlich ein Netzmittel umfaßt.

8. Arzneiform nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Netzmittel ausgewählt ist aus Natriumlaurylsulfat, Sorbitanfettsäureester und Polyoxyethylensorbitan-Fettsäureester.
9. Arzneiform nach Anspruch 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Kern in Form von Pelletkernen, Tabletten, Mikrotabletten oder als Granulat vorliegt.
10. Arzneiform nach Anspruch 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das magensaftresistente Polymer-Schichtmaterial in der reaktiven Zwischenschicht auf einen pH-Bereich von ca. 5,5 bis ca. 7,0, bevorzugt 5,5 bis 6,5 teilneutralisiert ist.
11. Arzneiform nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das teilneutralisierte magensaft-resistente Polymer-Schichtmaterial ausgewählt ist aus teilneutralisiertem Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP) und Celluloseacetatphthalat (CAP).
12. Arzneiform nach Anspruch 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die reaktive Zwischenschicht zusätzlich einen Weichmacher umfaßt.
13. Arzneiform nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Weichmacher ausgewählt ist aus Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, acetylierten Monoglyceriden, Propylenglykol und Polyethylenglykolen.
14. Arzneiform nach Anspruch 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die reaktive Zwischenschicht beim Eindringen von Protonen durch die Außenschicht eine gelartige Schicht ausbildet.

15. Arzneiform nach Anspruch 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die reaktive Zwischenschicht eine Dicke von 5 bis 30 µm besitzt.
16. Arzneiform nach Anspruch 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die magensaftresistente Außenschicht in (c) Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP) und/oder Celluloseacetatphthalat (CAP) enthält.
17. Arzneiform gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die magensaftresistente Außenschicht pharmazeutisch verträgliche Antihäftmittel, Dispergierungsmittel, Pigmente und/oder Farbstoffe enthält.
18. Arzneiform nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Antihäftmittel Talkum ist.
19. Arzneiform nach Anspruch 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß die magensaftresistente Außenschicht eine Schichtdicke von 20 bis 60 µm, bevorzugt 30 bis 60 µm aufweist.
20. Arzneiform nach Anspruch 1 bis 21, welche
  - (a) einen Kern, der einen Wirkstoff, der nicht bereits im Magen freigesetzt werden soll, zusammen mit Mannit und Hydroxypropylcellulose als Hilfsstoffe ohne alkalische Zusätze enthält,
  - (b) eine auf den Kern aufgebrachte reaktive Zwischenschicht mit einer Dicke von 5 bis 30 µm aus mit Natriumhydroxid auf einen pH-Bereich von ca. 5,5 bis ca. 7,0 teilneutralisiertem Eudragit® L100-55, und
  - (c) eine magensaftresistente Außenschicht mit einer Dicke von 30 bis 60 µm aus Eudragit® L100-55 umfaßt.

21. Arzneiform nach Anspruch 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die reaktive Zwischenschicht als eine Vielzahl von Einzelschichten ausgebildet ist.
22. Arzneiform nach Anspruch 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die magensaftresistente Außenschicht als eine Vielzahl von Einzelschichten ausgebildet ist.
23. Arzneiform nach Anspruch 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Übergang an der Grenze von der Außenschicht zur reaktiven Zwischenschicht als Gradient ausgebildet ist.
24. Verfahren zur Herstellung einer stabilen Arzneiform zur oralen Verabreichung nach einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß man
  - (a) als Kern einen Formling bildet, der einen oder mehrere Wirkstoffe, die nicht bereits im Magen freigesetzt werden sollen, zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen enthält
  - (b) auf die Formlinge eine Zwischenschicht aufbringt, und
  - (c) die so überzogenen Formlinge mit einer magensaftresistenten Schicht befilmt, dadurch gekennzeichnet, daß man in (b) eine reaktive Zwischenschicht aus einem mit Alkalien teilneutralisierten magensaftresistenten Polymer-Schichtmaterial mit Kationenaustauscher-kapazität aufbringt.
25. Verfahren nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß man das magensaftresistente Polymer-Schichtmaterial vor dem Aufsprühen auf den Kern mit Alkalien auf einen pH-Bereich von ca. 5,5 bis ca. 7,0 teilneutralisiert.
26. Verfahren nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß man als Alkalien Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid verwendet.

27. Verfahren nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß man in Schritt (a) Isopropanol als ein Lösungsmittel verwendet.
28. Pharmazeutische Kapselformulierung, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine stabile Arzneiform nach Anspruch 1 bis 23 als Pellets enthält.

Schematischer Schichtaufbau gemäss der Erfindung



Fig. 1

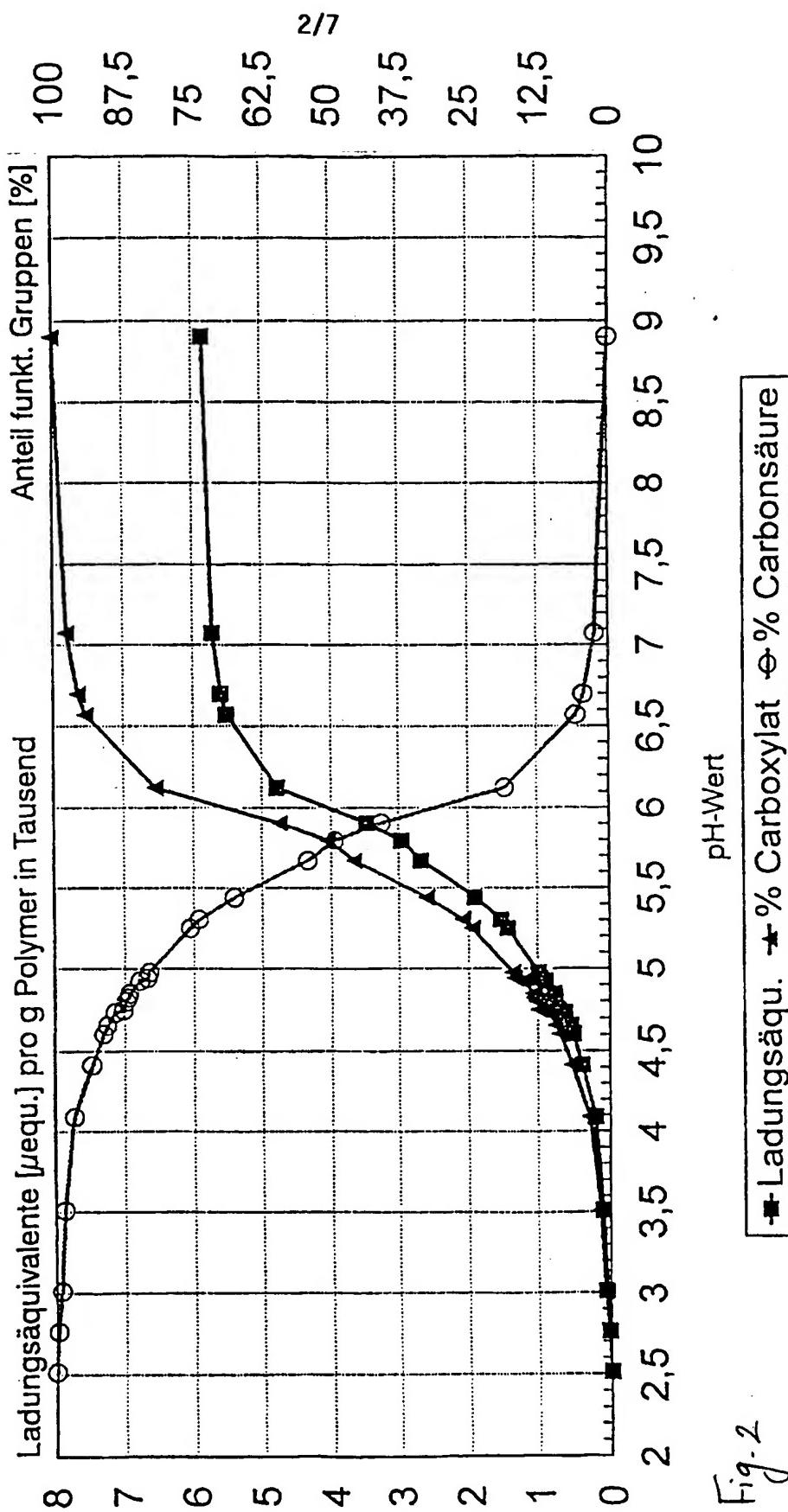


Fig. 2

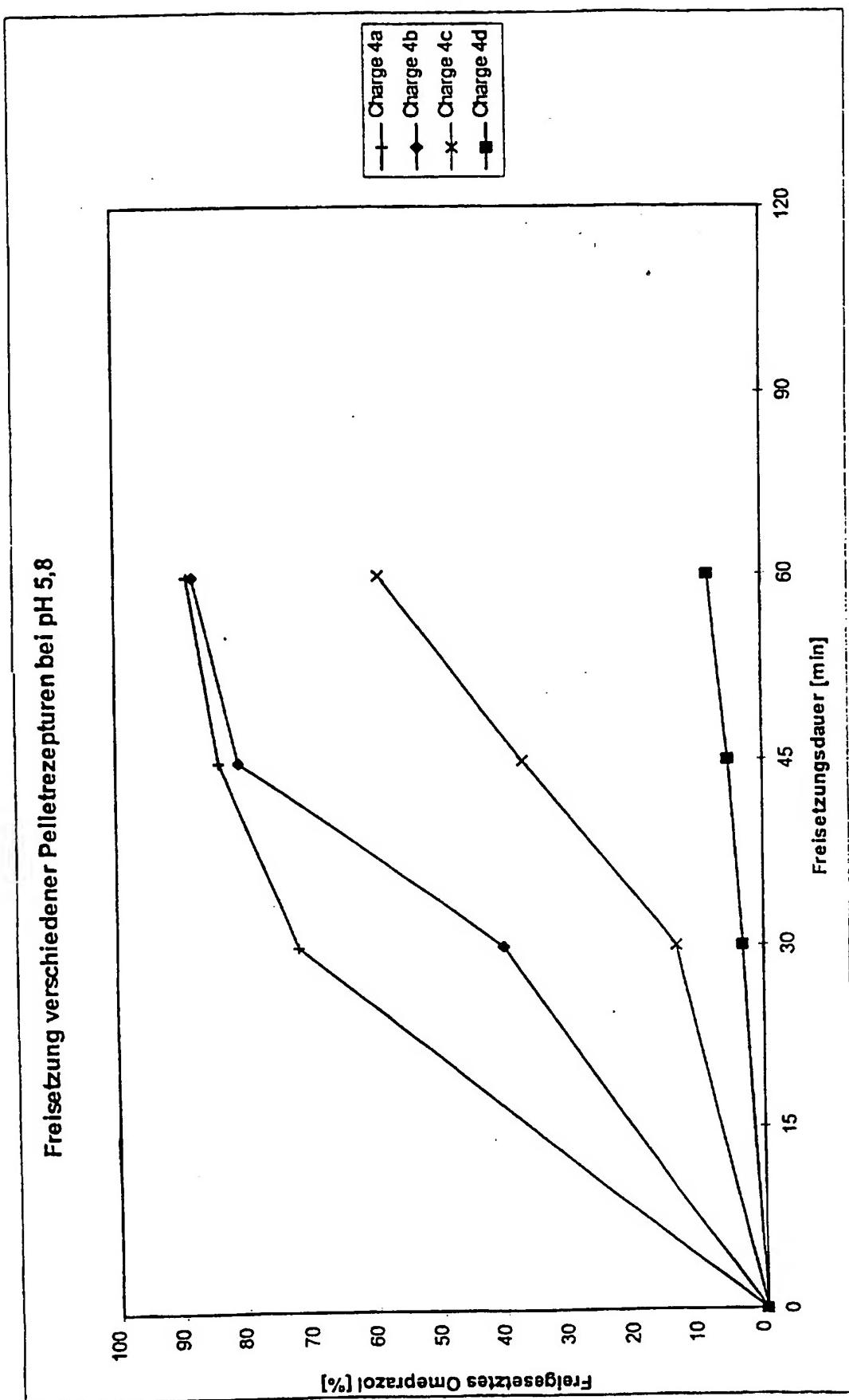


Fig. 3

# Freisetzung Omeprazol-Pellets

120 Minuten pH 1,2 - 60 Minuten pH 6,8

Ausgangswerte

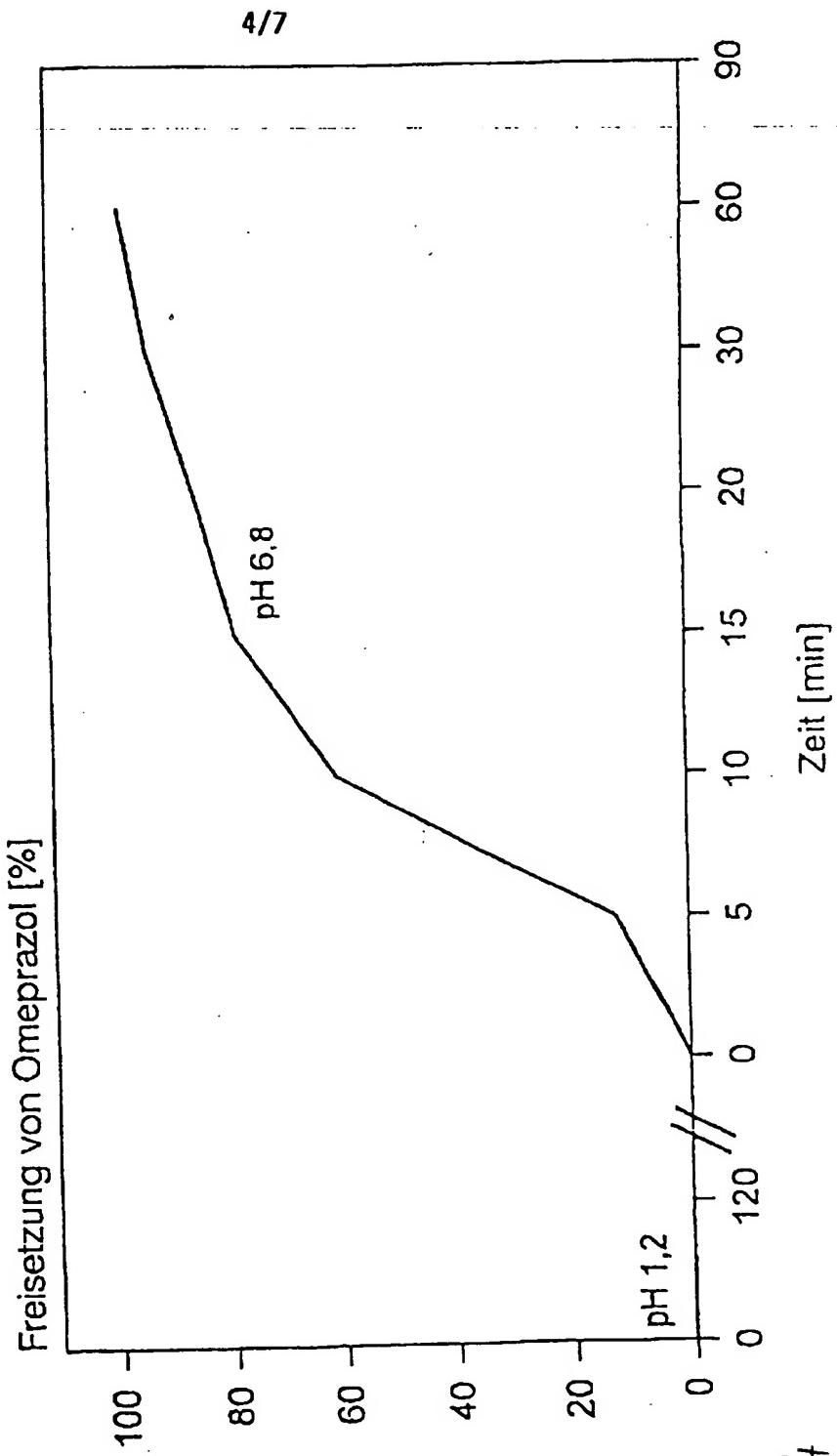


Fig. 4

# Freisetzung Omeprazol-Pellets

120 Minuten pH 1,2 - 60 Minuten pH 6,8.

nach 12-wöchiger Lagerung bei 25°C/60% r.F.

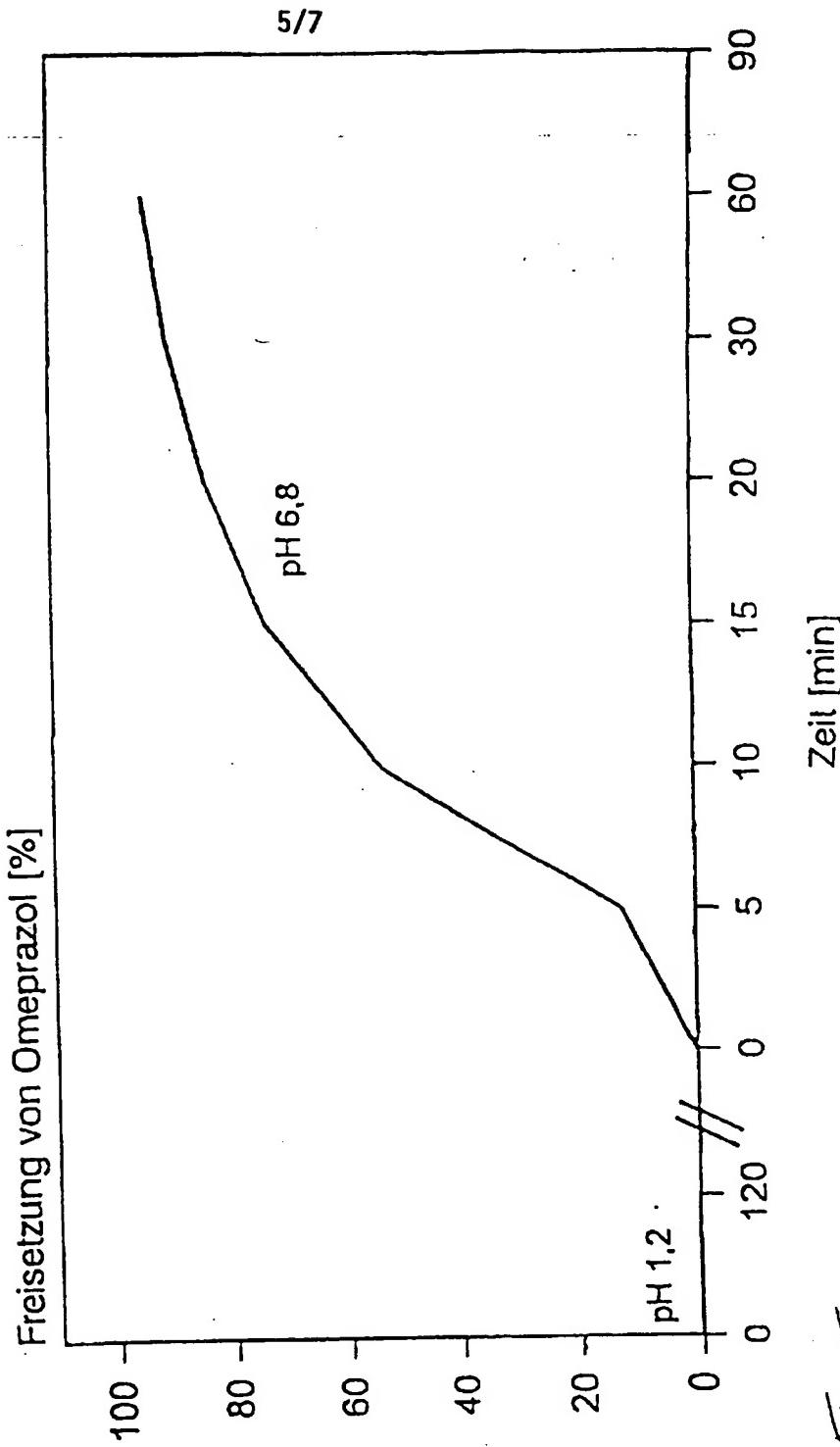


Fig. 5

## Freisetzung Omeprazol-Pellets

120 Minuten pH 1,2 - 60 Minuten pH 6,8

nach 12-wöchiger Lagerung bei 30°C/60% r.F.

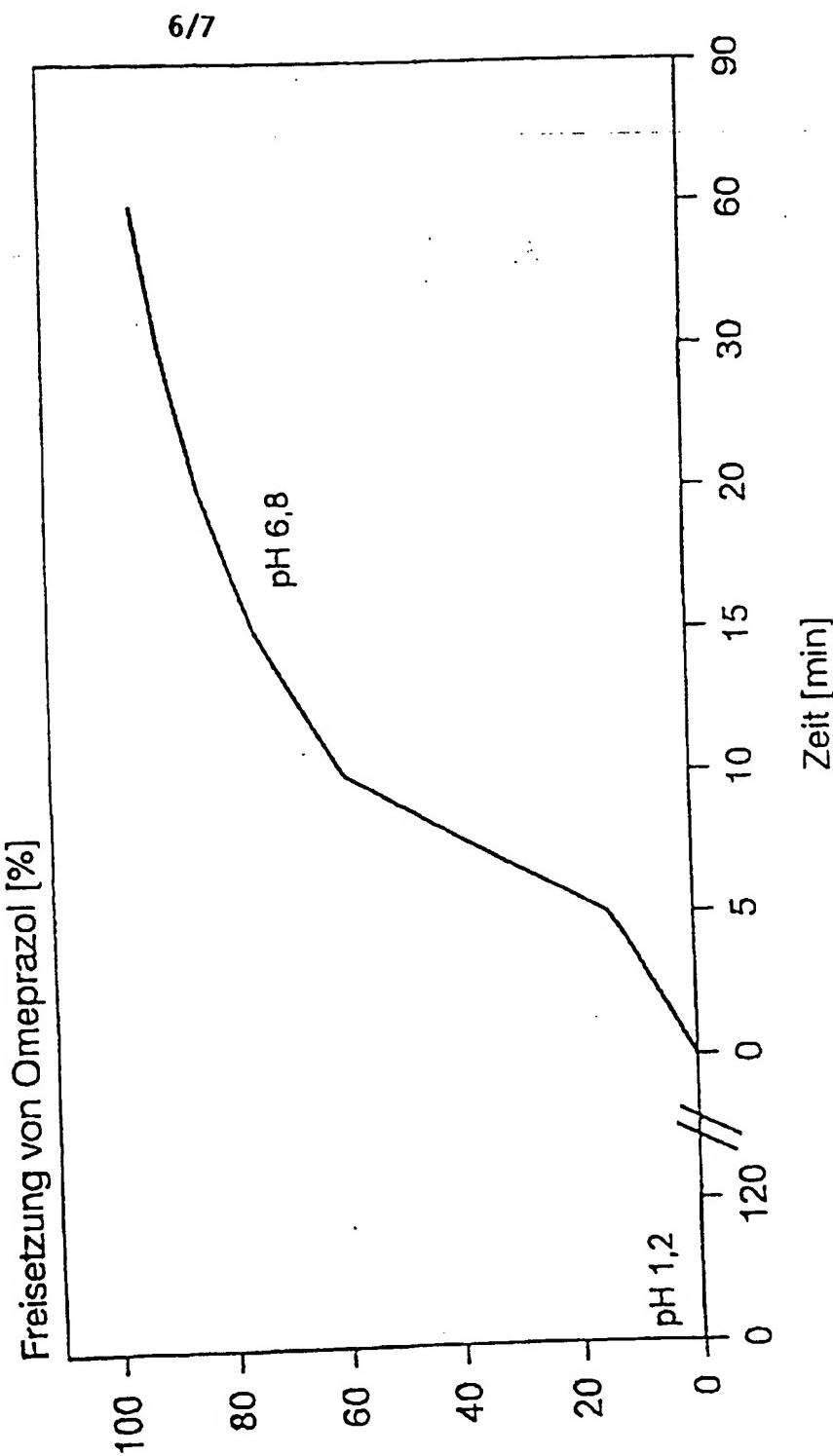


Fig. 6

## Freisetzung Omeprazol-Pellets

120 Minuten pH 1,2 - 60 Minuten pH 6,8

nach 12-wöchiger Lagerung bei 40°C/60% r.F.

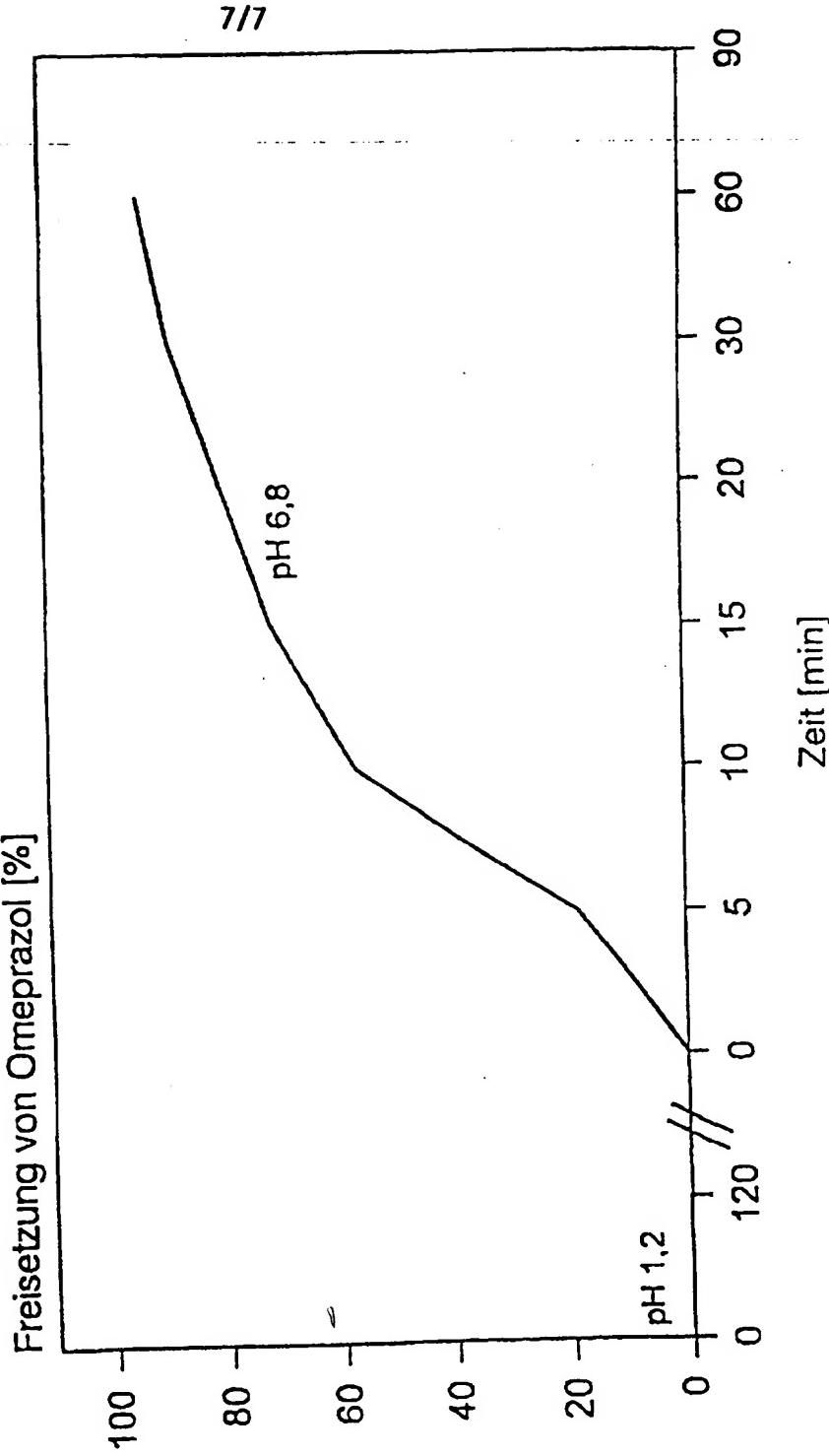


Fig. 7